



Effects of combined exposure to anti-androgens on development and sexual dimorphic behaviour in rats

– et ph.d. projekt.

Christiansen, Sofie

Published in:
Miljø og sundhed

Publication date:
2009

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Christiansen, S. (2009). Effects of combined exposure to anti-androgens on development and sexual dimorphic behaviour in rats: – et ph.d. projekt. *Miljø og sundhed*, 15(3), 24-27.
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms0903.pdf>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 15. årgang, nr. 3, dec. 2009

Læs om

resultater fra Inuendo studiet

opklaring af fødevarebårne udbrud

polyphenoler og forebyggelse af hjertesygdom

kombinationseffekter af antiandrogener

Se også

kalender 2010

Indhold

Human reproduktion og eksponering for organoklorforbindelser i Grønland og 3 europæiske lande – resultater fra Inuendo studiet.....	3
Opklaring af fødevarebårne udbrud.....	14
Polyphenoler fra frugt og grønt og forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom	19
Effects of combined exposure to anti-androgens on development and sexual dimorphic behaviour in rats – et ph.d. projekt	24
Kalender 2010	34
Index 2009	36

Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Steffen Loft (ansv.)
Tina Kold Jensen
Hilde Balling

15. årgang, nr. 3, december 2009.

Oplag 1.100, tilsendes gratis ved henvendelse til:

Hilde Balling, Sundhedsstyrelsen
hib@sst.dk

Eftertryk mod kildeangivelse.

Tryk: rosendahls – schultz grafisk a/s
ISSN 1395-5241
ISSN elektronisk 1601-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms0903.pdf>

Kombinationseffekter

Ved risikovurdering af kemiske stoffer sammenlignes menneskers eksponering for et stof ad gangen normalt med stoffets NOAEL-værdi ("No Observed Adverse Effect Level"), dvs. den højeste dosis af stoffet, som i dyreforsøg ikke har givet nogen skadelige effekter.

Flere dyreforsøg har imidlertid vist, at selv lave doser af hormonforstyrrende kemikalier, hvor stofferne hver for sig ikke ville have givet effekter, tilsammen kan medføre toksiske effekter. I dette nummer skriver Sofie Christiansen om effekter i rotter af samtidig udsættelse for flere hormonforstyrrende kemiske stoffer med antiandrogen virkning. Gunnar Toft og Jens Peter Bonde skriver også om kombinationseffekter - blot i mennesker.

I januar 2009 afholdt Miljøministeriet en international workshop, hvor konklusionen var, at selv om vi stadig mangler megen viden, så er det med den nuværende viden muligt at tage hensyn til kombinationseffekter i risikovurderingen af hormonforstyrrende stoffer. Endvidere, at indtil vi får anden viden, kan den såkaldte dosis-additionsmetode anvendes. Rapporten kan ses på:

<http://www.mst.dk>

Et af hovedformålene med EU-projektet No Miracle er at udvikle nye metoder til at risikovurdere kemiske blandinger, både med hensyn til miljøeffekter og human sundhed. Den afsluttende konference er afholdt på Aarhus Universitet i september 2009. Proceedings kan ses på:

<http://nomiracle.jrc.ec.europa.eu/default.aspx>

I 2008 blev EU-projektet NECTAR cluster igangsat. Et af delprojekterne "Contaminant mixtures and human reproductive health - novel strategies for health impact and risk assessment of endocrine disruptors" fokuserer på udvikling af biomarkører for samtidig eksponering for flere kemikalier og langtidseffekter af udsættelse for blandinger.

Danske forskere deltager i begge projekter og bidrager dermed til løsning af et vanskeligt problem.

God jul til læserne og på gensyn i 2010.

Hilde Balling

Human reproduktion og eksponering for organoklorforbindelser i Grønland og 3 europæiske lande – resultater fra INUENDO studiet

Af Gunnar Toft¹ og Jens Peter Bonde²

Introduktion

Denne artikel omhandler en syntese af hovedfundene fra INUENDO studiet, som er et større europæisk studie af human fertilitet i forhold til eksponering for organoklorforbindelser (www.inuendo.dk). Projektet blev støttet af Europa Kommissionens 5. rammeprogram fra 2002-2005. Studiet blev koordineret fra Arbejdsmedicinsk Klinik i Århus.

Oversigten er baseret på en række originalstudier, der er publiceret fra projektet (1-18). For at ensarte oversigten blev alle data reanalyseret med standardiserede metoder. Denne reanalyse er for nyligt publiceret i *Environmental Health Perspectives* (19).

Hovedformålet med studiet var at evaluere, hvorvidt eksponering for polyklorerede biphenyler (PCB) og dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE), som er nogle af de organoklorforbindelser, der kan måles i blodprøver fra stort set alle individer på kloden, kan spille en rolle i forhold til humane reproduktionsproblemer. Det er velkendt, at humane reproduktionsproblemer er udbredte – f.eks. undfanges ca. 7 % af alle børn født i Danmark ved hjælp af kunstig befrugtning. Hvis blot en del af dette skyldes miljøfaktorer, som kan undgås, er der et betydeligt forebyggelsesmæssigt perspektiv i at reducere udsættelsen for reproduktionstoksiske stoffer. I den generelle befolkning er der ligeledes udtrykt stor bekymring i

forhold til eksponering for potentielt reproduktionstoksiske stoffer. Fra litteraturen er der dog ikke klar evidens for, hvorvidt lavdosis eksponering for organoklorforbindelser kan skade human reproduktion, men de tilgængelige studier kan ligeledes heller ikke klart afvise en sådan effekt på grund af inkonsistens mellem studier og manglende styrke. Derfor iværksatte vi en omfattende undersøgelse af humant reproduktivt helbred i forhold til eksponering for organoklorforbindelser for at medvirke til at be- eller afkræfte mistanken om reproduktionstoksicitet af organoklorforbindelser.

Metoder

INUENDO studierne kombinerer interviewstudier af ventetid til graviditet (TTP) i fire lande (Polen, Ukraine, Grønland og Sverige) med tværsnitsanalyser af sædkvalitet og andre mandlige markører for infertilitet samme steder.

Den polske studiepopulation bestod af par fra Warszawa og omegn, mens den ukrainske population kom fra Kharkivområdet. I Grønland rekrutterede vi fra stort set hele landet, mens den svenske population bestod af fiskere og fiskerkoner fra henholdsvis øst- og vestkysten af Sverige. Den grønlandske population var inkluderet for at repræsentere en befolkning med høj eksponering for organoklorforbindelser. Da disse stoffer ophobes i den marine fødekæde, og da hvaler og sæler udgør en betydelig del af grønlandsk føde, finder man højteksponerede personer i denne population. Ligeledes er specielt fede fisk fra Østersøen kontamineret med betydelige mængder organoklorforbindelser, og specielt hos fiskerfamilier fra østkysten af Sverige er der

-
- 1 Dansk Ramazzini Center, Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Universitetshospital.
 - 2 Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital, Bispebjerg.

Tabel 1. Studiepopulationer og mål for eksponeringer og udfald

	Gravide kvinder og deres mænd			Fiskerkoner	Fiskermænd	I alt
	Warszawa Polen	Kharkiv Ukraine	Grønland	Sverige	Sverige	
Inkluderbare i målpopulationerne	690	2.478	665	1.439	2.783	8.055
Inkluderede par	472 (68 %)	640(26 %)	598 (90 %)	559 (35 %)		2,269 (28 %)
Blod prøver, POPs (CB-153 og p,p'-DDE)						
Kvinder	261	614	573	544		1.992
Mænd	257	287	440		189	1.172
Kønshormoner						
Mænd	144	215	325		190	874
CALUX						
østrogen	99	89	74		100	362
androgen	83	83	37		39	262
dioxin	99	87	75		78	339
Inkluderbare mænd til sædstudier	690	640	256		2.783	4.369
Sædprøver						
WHO	198	208	198		191	798
CASA	165	0	200		179	542
SCSA	143	208	200		184	736
TUNEL	134	134	195		166	634
APOPTOSIS	132	142	161		161	630
Y/X-SPERM	122	133	184		155	571
Accessoriske kønskirtelmarkører	187	203	184		158	732

derfor også tidligere observeret betydelige niveauer af disse stoffer. Populationen fra Ukraine stammer fra et landbrugsområde, hvor der indtil midten af 1980'erne blev brugt organoklorholdige pesticider, mens disse har været forbudt i Vesteuropa siden starten af 1970'erne. Derfor forventes en højere koncentration af organoklorholdige pesticider hos den ukrainske befolkning. Den polske population

repræsenterer en centraleuropæisk population, hvor der kun forventes lave niveauer af organoklorforbindelser.

Tre af studiepopulationerne inkluderede gravide kvinder og deres mænd, mens der i den fjerde population fra Sverige blot var krav om, at kvinderne skulle have været gravide eller have forsøgt graviditet. Mændene, der blev

inkluderet i den svenske population, var ikke nødvendigvis partnere med de inkluderede kvinder. I alt blev 2.269 kvinder og 1.172 mænd inkluderet i studiet, hvoraf ca. 200 mænd fra hvert land fik foretaget en sædanalyse (se tabel 1). Deltagerraten varierede noget mellem landene, med den højeste deltagelse blandt de grønlandske kvinder (90 %) mens kun 26 % af kvinderne fra Ukraine valgte at deltage i studiet. Som altid var deltagerraten blandt mænd, der skulle lave en sædprøve noget lavere og varierede fra 7 % hos de svenske mænd til 79 % hos grønlænderne.

Fra alle inkluderede personer indhentes data omkring ventetid til graviditet, reproduktionshistorie samt generelle oplysninger om helbred og livsstil. Alle interviews var baseret på et standardiseret spørgeskema udviklet til projektet og oversat til lokalt sprog i de fire lande. Ligeledes blev indsamlingen af sædprøver standardiseret gennem træning af personalet, der udførte disse analyser, før og under dataindsamlingen, for at sikre højest mulig ensartethed i disse analyser (15). Laboratorieanalyserne af kemiske stoffer og fertilitetmarkører blev foretaget centraliseret for alle studiepopulationerne.

Eksponeringsmål

Hos alle de kvinder og mænd, der deltog i studiet og som indvilligede i at få taget en blodprøve (1.992 kvinder og 1.172 mænd), blev 2,2',4,4',5,5'-hexachlorbiphenyl (CB-153) og 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE) målt med LC/MS/MS metoder (7). CB-153 er den PCB-congener, der forekommer i højest koncentration i humane serumprøver, og denne forbindelse har i tidligere studier vist sig at være kraftigt korreleret til både total PCB og en række andre PCB-congener (20,21). Målinger af CB-153 kan således bruges som biomarkør for total PCB eksponering. p,p'-DDE er den mest stabile metabolit fra insekticidet dichlorodiphenyltrichlorethane (DDT), og dermed en biomarkør for eksponering for DDT.

Desuden målte vi østrogen, androgen og dioxin

lignende aktivitet i serumfraktioner, der ikke indeholdt endogene hormoner. Dette blev målt i en subgruppe af disse personer på op til 362 mænd (2,8,9).

Udfaldsmål

Udover de indsamlede data fra spørgeskemaer om ventetid til graviditet og kvindernes menstruationscyklus foretog vi en række analyser på blod- og sædprøver fra de deltagende mænd.

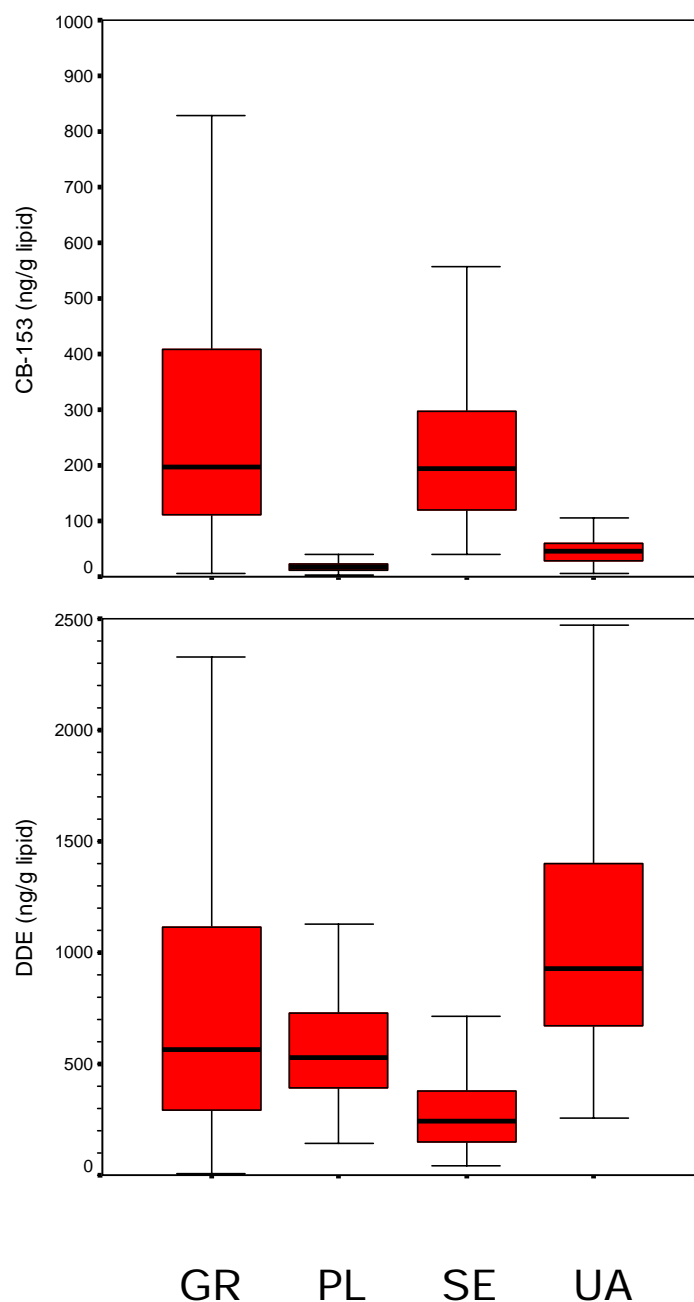
Disse analyser inkluderer:

- Reproductive hormoner (testosteron, østradiol, LH, FSH og inhibin B).
- Standard sædanalyser (antal, koncentration, motilitet, morfologi) manuelt og med Computer Assisted Semen Analysis (CASA).
- Sperm Chromatin Struktur Assay (SCSA) og TUNEL assay. To metoder til at måle forekomsten af DNA strengbrud i sædceller.
- Forekomsten af markører for programmeret celledød (apoptose) i sædceller.
- Proportionen af X og Y kromosombærende sædceller i sædprøverne.
- Biokemiske markører i sædvæske (neutral α -glucosidase (NAG), prostata specifik antigen (PSA), zink og fruktose).

Desuden blev der foretaget genotypeanalyser af to områder på androgenreceptoren, (CAG og GGN repeats), for at evaluere, om polymorfier i androgenreceptoren kunne have betydning for, hvor sårbare mændene var over for eksponering for CB-153 og p,p'-DDE.

Dataanalyser

Vi præsenterer her dataanalyser udført mellem de målte eksponeringer og udfald. For at lette overblikket er data fra de tre europæiske populationer slået sammen, mens der sammenlignes med resultater hos grønlændere, der



Figur 1. Niveau af CB-153 og p,p'- DDE i serumprøver fra mænd fra Grønland (GR), Polen (PL), Sverige (SE) og Ukraine (UA)

vides at adskille sig betydeligt mht. genetik og livsstilsforhold.

I denne simplificerede analyse inddeler vi eksponeringen i tre kategorier og sammenholder

middelværdier ved højere eksponeringsniveauer med den laveste eksponeringsgruppe. Der blev justeret for covariater, hvor det er kendt fra litteraturen, at de i betydelig grad påvirker eksponering eller udfald (angivet som fodnote i

tabel 2 og tabel 3). En mere grundig analyse, inklusive stratificering på enkelte lande, findes i originalartiklerne (1-18). Det angives, hvis vores simplificerede analyse afviger betydeligt fra de detaljerede analyser.

Resultater

Eksposering

Målingerne af organoklorforbindelser i serum fra de fire lande viste store forskelle både mellem individer inden for landene og specielt mellem lande, hvor der var op til 10 gange højere median eksposering i de højest eksponerede sammenlignet med de lavest eksponerede lande for både CB-153 og p,p'-DDE (Figur 1). Hos mændene så man den højeste CB-153 eksposering hos grønlænderne, men næsten lige så høj eksposering hos svenskerne, hvorimod niveauet var betydeligt lavere i Ukraine og lavest i Polen. For DDE var eksponeringsmønsteret noget anderledes, med højest eksposering i Ukraine, et mellemliggende niveau i Grønland og Polen og den laveste eksposering hos de svenske fiskere. Der var et lignende eksponeringsmønster hos kvinderne, men median eksponeringsniveauet lå lavere (data ikke vist her, se (7) for detaljer).

Reproduktionsudfald i forhold til CB-153 eksposering

Fekundabiliteten målt som ventetid til graviditet (TTP) var ikke relateret til CB-153 blandt de europæiske populationer, men blandt grønlænderne var der tegn på en reduceret sandsynlighed for at opnå graviditet blandt højt eksponerede mænd og kvinder sammenlignet med laveksponerede, selvom effekten kun var på grænsen til værende signifikant efter justering for relevante confoundere (1). På grund af en stærk korrelation mellem CB-153 og DDE blandt grønlænderne var det ikke muligt at adskille, om effekten kunne tilskrives en effekt af CB-153 eller DDE eller en kombination af de to stoffer.

Vi fandt ikke nogen konsistente sammenhænge mellem CB-153 eksposering og indholdet af de målte kønshormoner i blodet hos mændene. Der var dog tegn på, at LH steg med stigende

CB-153 blandt grønlænderne, mens SHBG (sexualhormonbindende globulin) og frit testosteron faldt med stigende CB-153 blandt europæerne (tabel 2). Ved opdeling af de europæiske populationer på enkeltlande, tydede det på, at der var yderligere sammenhænge i nogle lande, men ikke i andre (5).

Sædkoncentrationen og proportionen af morfologisk normale sædceller var ikke relateret til CB-153 i nogen af studiepopulationerne, men andelen af motile sædceller faldt ved stigende CB-153 koncentration blandt både europæerne og grønlændere, og data tydede på en dosis-respons sammenhæng (tabel 2, (16)).

To forskellige mål for sperm kromatinstruktur – som indirekte er et mål for DNA strengbrud i sædcellerne – blev målt hos deltagerne (% DFI og TUNEL). Begge disse mål tydede på en forøget forekomst af DNA strengbrud ved højere CB-153 koncentrationer hos europæerne, men ikke hos grønlænderne (tabel 2, (11,12)). Studiet viste derimod ikke nogen sammenhæng mellem CB-153 eksposering og ekspressionen af markører for apoptose (Fas og Bcl-xL) i sædcellerne, (tabel 2 (12)).

Der var stor heterogenitet mellem de europæiske populationer i sammenhængen mellem CB-153 eksposering og andelen af henholdsvis X og Y kromosombærende sædceller, og derfor vises ikke et samlet estimat. Hos de svenske fiskere var CB-153 forbundet med flere Y bærende sædceller, mens en modsat sammenhæng fandtes hos de polske mænd i studiet (13).

Ingen af markørerne for epididymis og de accessoriske kønskirtlers funktion var konsistent associeret med CB-153 niveau på tværs af populationerne. Der så dog ud til at være et fald i NAG aktivitet ved stigende CB-153 koncentrationer hos grønlænderne og de polske mænd, og hvis alle data blev analyseret samlet. Hos ukrainerne var der dog en modsat sammenhæng (3).

Tabel 2. Justerede geometriske middelværdier af mandlige reproduktionshormoner i serum, sædcellekaraktistika og markører for epididymis og accessoriske kønskirtler ved forskellige eksponeringsniveauer af CB-153.

	Grønlandere			Europæere		
	CB-153 ng/g serum fedt			CB-153 ng/g serum fedt		
	0-50	51-200	>200	0-50	51-200	>200
	N=10 (N=19)	N=80 (N=150)	N=104 (N=145)	N=300 (N=256)	N=182 (N=183)	N=87 (N=91)
Mandlige kønshormoner^{a,c}						
FSH, IU/l	3,2	4,1	4,5	3,9	4,3	4,8
LH, IU/l	3,1	3,9	4,1	3,7	4,0	3,7
Inhibin B, ng/l	160	170	182	184	182	165
SHBG, mmol/l	28	29	29	25	31	32
Testosteron/SHBG ratio	1,63	1,73	1,75	1,87	1,68	1,65
Sædkaraktistika						
Volumen, ml ^{b,d}	4,3	3,4	3,0	3,1	3,5	3,3
Koncentration, mill/ml ^d	58	52	53	46	53	64
Antal, mill ^{b,d}	229	274	149	142	185	200
Procent normale sædceller	8,0	5,9	5,9	6,2	5,8	5,3
Procent motile (A+B) sædceller ^{c,d}	65	57	53	60	57	51
Sperm kromatinstruktur^{d,e}						
DNA fraktionering index, DFI %	8,0	7,6	7,5	9,9	12,8	15,4
Høj DNA farvning, HDS %	6,6	12,6	11,0	9,0	9,3	8,9
DNA fraktionering index, TUNEL, %	3,5	3,2	2,6	7,7	10,7	12,0
Apoptosemarkører^{d,e}						
Fas positivitet, %	22,3	16,6	17,6	17,3	16,3	21,6
Bcl-xL positivitet, %	12,7	12,6	10,3	16,6	16,6	20,6
Epididymis og accessoriske kønskirtelfunktion^{b,d,e}						
Neutral α -glucosidase (NAG), mU/ejaculat	25,0	166	15,7	18,5	26,8	24,8
Prostata Specifik Antigen, PSA μ g/ejaculat	8,6	8,0	8,0	7,9	8,1	7,9
Zink, μ mmol/ejakulat	6,6	4,8	4,2	4,5	5,9	5,1
Fruktose, μ mmol/ejakulat	71	43	44	38	44	35

(N=): Antal i parentes refererer til analyser af kønshormoner. Alle analyser blandt europæere var justeret for studiepopulation (Polen, Ukraine og Sverige). Gennemsnitsværdier, der er signifikant ($p < 0.05$) forskellige fra referencegruppen (CB-153 0-50 ng/g lipid) er markeret med **fedt**. Forhold, der er justeret for eller lavet restriktioner til: a. Blodprøve indsamlet fra 8-12 (ja/nej). b. Prøver med spild blev ekskluderet c. Prøver med mere end en times forsinkelse i analyse efter prøveindsamling blev ekskluderet. d. Log abstinensstid (dage). e. Log alder (år).

Tabel 3. Justerede geometriske middelværdier af mandlige reproduktionshormoner i serum, sædcellekaraktæristika og markører for epididymis og accessoriske kønskirtler ved forskellige eksponeringsniveauer af p,p'-DDE.

	Grønlændere			Europæere		
	DDE ng/g serum fedt			DDE ng/g serum fedt		
	0-500	501-1000	>1000	0-500	501-1000	>1000
	N=155 (N=82)	N=80 (N=50)	N=78 (N=62)	N=260 (N=236)	N=188 (N=177)	N=121 (N=117)
Mandlige kønshormoner^{a,c}						
FSH, IU/l	4,5	4,3	4,2	3,8	4,3	4,5
LH, IU/l	4,2	3,8	3,8	3,7	3,8	4,3
Inhibin B, ng/l	181	177	170	189	177	166
SHBG, mmol/l	28,2	29,0	29,1	26,3	28,3	30,8
Testosteron/SHBG ratio	1,79	1,72	1,70	0,59	0,57	0,55
Sædkaraktæristika						
Volumen, ml ^{b,d}	2,8	3,2	3,5	3,3	3,3	3,1
Koncentration, mill/ml ^d	55	51	52	49	53	58
Antal, mill ^{b,d}	150	150	180	165	165	160
Procent normale sædceller	6,3	5,1	6,3	6,0	5,7	6,1
Procent motile (A+B) sædceller ^{c,d}	51	54	59	59	57	55
Sperm kromatinstruktur^{d,e}						
DNA fraktionering index, DFI %	7,9	7,3	7,5	11,3	11,7	12,0
Høj DNA farvning, HDS %	10,2	12,6	11,5	9,3	8,7	9,3
DNA fraktionering index, TUNEL, %	3,9	4,3	4,3	9,3	9,2	9,5
Apoptosemarkører^{d,e}						
Fas positivitet, %	18,3	19,0	17,7	16,9	17,4	19,9
Bcl-xL positivitet, %	13,1	11,5	13,1	19,2	13,9	24,1
Epididymis og accessoriske kønskirtelfunktion^{b,d,e}						
Neutral α -glucocidase (NAG), mU/ejaculat	14,9	18,2	16,7	20,9	20,6	23,3
Prostata Specifik Antigen, PSA μ g/ejaculat	2.930	3.270	3.210	2.940	2.550	3.000
Zink, μ mmol/ejakulat	4,0	4,8	4,7	5,3	4,5	5,2
Fruktose, μ mmol/ejakulat	39	53	45	38	40	40

(N=): Antal i parentes refererer til analyser af kønshormoner. Alle analyser blandt europæere var justeret for studiepopulation (Polen, Ukraine og Sverige). Gennemsnitsværdier, der er signifikant ($p < 0.05$) forskellige fra referencegruppen (DDE 0-500 ng/g lipid) er markeret med **fedt**. Forhold, der er justeret for eller lavet restriktioner til: a. Blodprøve indsamlet fra 8-12 (ja/nej) b. Prøver med spild blev ekskluderet. c. Prøver med mere end en times forsinkelse i analyse efter prøveindsamling blev ekskluderet. d. Log abstinensid (dage). e. Log alder (år).

Reproduktionsudfald i forhold til eksponering for DDT metabolitten DDE

Blandt grønlænderne var fekundabiliteten reduceret hos både kvinder og mænd ved højere niveauer af DDE sammenlignet med folk i den laveste eksponeringsgruppe, men der fandtes ikke lignende associationer hos de andre europæiske populationer eller i separate lande (1).

Der var ikke konsistente sammenhænge mellem reproduktionshormonerne og DDE eksponering på tværs af de fire lande eller mellem de europæiske lande. FSH og LH steg og Inhibin B faldt blandt europæerne ved stigende DDE koncentrationer, men ikke hos grønlænderne (tabel 3). Mellem de europæiske populationer var effekten på LH heller ikke signifikant i alle lande (5). SHBG steg ved stigende DDE niveauer på tværs af populationerne på trods af at sammenhængen så ud til at gå i den anden retning i Grønland og Sverige.

Sædkoncentration, sædcellemorfologi, andelen af motile sædceller og markører for sperm kromatinstruktur, apoptosemarkører og markører for epididymis og accessoriske kønskirtlers funktion samt andelen af Y kromosombærende sædceller var ikke relateret til DDE niveauet i serum i nogle af landene eller overordnet set med meget få undtagelser (tabel 3, (3,11,12,13,16)).

Diskussion

Et af hovedformålene ved studiet var at afgøre, om eksponeringer for PCB og DDE i de niveauer, man kan forvente i europæiske og arktiske befolkninger, påvirker det humane endokrine system med mulige følger for human reproduktion.

Undersøgelserne af endokrine effekter baseres dels på målinger af det endogene kønshormon-niveau og målinger af henholdsvis østrogen, androgen og dioxin CALUX-respons af blodfraktioner, der ikke indeholder endogene hormoner.

CALUX målingerne tydede kun på en begrænset hormonforstyrrende effekt ved de eksponeringsniveauer, den generelle population er udsat for, bortset fra dioxinaktivitet, der klart var forhøjet i forhold til baggrundsniveauet hos stort set alle individer (19,9). De målte CALUX aktiviteter var kun i ringe grad korreleret til PCB og DDE eksponeringsniveauer, og ligeledes fandtes ikke konsistente sammenhænge mellem CALUX aktivitet målingerne og reproduktive udfald (18). Kønshormon-niveauerne var ligeledes ikke konsistent påvirket af stigende PCB eller DDE niveauer, men som beskrevet tidligere fandt vi visse sammenhænge inden for populationerne og i det kombinerede datasæt, hvorfor vi ikke kan udelukke, at organoklorforbindelserne kan have en svag effekt på de endogene hormoner. Samlet set tyder studiet dog ikke på, at hormonforstyrrende effekter af PCB og DDE er et betydeligt problem ved de eksponeringsniveauer, der findes i Europa og Grønland.

På trods af at der ikke kunne demonstreres klare hormonforstyrrende effekter, var visse udfald konsistent påvirket på tværs af landene. Mest klar var sammenhængen mellem CB-153 eksponering og sædcellemotilitet (16). Detaljerede analyser af NAG aktiviteten inden for lande tyder på en lignende sammenhæng (3), hvilket indikerer, at CB-153 sandsynligvis påvirker sædcellemotiliteten gennem en påvirkning af epididymis funktion. Den specifikke mekanisme, hvorved dette foregår, er dog stadig ukendt.

Gen-miljø interaktioner

Forskelle mellem lande er dog til en vis grad forventet på grund af de betydelige forskelle i eksponeringsniveauer, vi så. Ud over de målte stoffer vil befolkningerne i de forskellige lande også være eksponeret for en række andre stoffer, som kan være korreleret med CB-153 og DDE i forskellig grad mellem lande. Derudover kan der være forskellig genetisk sårbarhed over for eksponering for CB-153 og DDE mellem landene. I studiet undersøgte vi polymorfier af CAG og GGN repeats på androgen-receptoren og fandt betydelige forskelle mel-

lem landene, hvor specielt grønlænderne skilte sig ud i forhold til de europæiske lande (22). Ligeledes indikerede undersøgelserne, at sædkvaliteten - målt som sædkoncentration – var påvirket hos personer med et lavt antal CAG repeats, mens en sådan påvirkning ikke sås hos folk med et højere antal CAG repeats (4). Der er således tegn på forskellig sårbarhed over for eksponering for CB-153 hos personer med forskellige former af androgenreceptoren. Ligeledes er det tænkeligt, at der er forskellig sårbarhed i forhold til polymorfier i andre gener, hvilket kan være medvirkende til at forklare de betydelige forskelle mellem landene i en række af de målte udfald.

Styrker og svagheder ved studiet

Studiet er det største studie til dato med målinger af CB-153 og DDE hos gravide kvinder og deres mænd.

I studiet blev foretaget en række analyser af sammenhænge mellem eksponeringer og udfald i de enkelte lande og på tværs af landene, hvilket bevirker en betydelig risiko for at nogle af de observerede sammenhænge var tilfældige fund, som ikke kan reproducere. Ved at udføre studiet i fire lande efter samme forsøgsprotokol var det dog muligt at se på konsistens af eksponerings-respons relationer, hvilket er medvirkende til at adskille reelle sammenhænge fra tilfældige associationer. Ligeledes var det muligt at se på dosis-respons sammenhænge på tværs af betydelige eksponeringskontraster på grund af de betydelige forskelle i eksponeringer inden for og mellem landene.

Samtidig med indsamling af data på gravide kvinder og deres mænd og tværnsnitsanalyser af betydningen af disse eksponeringer for fertilitetsmarkører hos mændene og kvinderne, havde studiet det formål at etablere en mor-far-barn kohorte, hvor det er muligt at lave opfølgningsundersøgelser på børnenes udvikling i de kommende år. Europa Kommissionen har for nyligt støttet en sådan opfølgningsundersøgelse, hvor børnenes vækst og udvikling bliver undersøgt inden for den kommende fire års periode (www.inuendo.dk/clear).

Konklusion

Studiet viste, at CB-153 og DDE påvirkede visse af de målte markører for mandlig og kvindelig reproduktion, selvom effekten på human fertilitet så ud til at være begrænset. Overordnet set så det ud til, at PCB havde større effekter på fertilitetsmarkørerne end DDE ved de målte eksponeringsniveauer.

Yderligere oplysninger: Gunnar Toft

gunntoft@rm.dk

Referencer

1. Axmon A, Thulstrup AM, Rignell-Hydbom A, Pedersen HS, Zveyzday V, Ludwicki JK, Jonsson BA, Toft G, Bonde JP, Hagmar L. *Time to pregnancy as a function of male and female serum concentrations of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE)*. Hum Reprod 2006;21:657-65.
2. Bonefeld-Jorgensen EC, Hjelmberg PS, Reinert TS, Andersen BS, Lesovoy V, Lindh CH, Hagmar L, Giwercman A, Erlandsen M, Manicardi GC, Spano M, Toft G, Bonde JP. *Xenoestrogenic activity in blood of European and Inuit populations*. Environ Health 2006; 5:12.
3. Elzanaty S, Rignell-Hydbom A, Jonsson BA, Pedersen HS, Ludwicki JK, Shevets M, Zveyzday V, Toft G, Bonde JP, Rylander L, Hagmar L, Bonefeld-Jorgensen E, Spano M, Bizzaro D, Manicardi GC, Giwercman A. *Association between exposure to persistent organohalogen pollutants and epididymal and accessory sex gland function: Multicentre study in Inuit and European populations*. Reprod Toxicol 2006;22:765-73.
4. Giwercman A, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Jonsson BA, Pedersen HS, Ludwicki JK, Lesovoy V, Zveyzday V, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Bonefeld-Jorgensen EC, Toft G, Bonde JP, Giwercman C, Tiido T, Giwercman YL. *Androgen receptor gene CAG repeat length as a modifier of the association between persistent organohalogen pollutant exposure markers and semen characteristics*. Pharmacogenet Genomics 2007;17:391-401.

5. Giwercman A, Rignell-Hydbom A, Toft G, Rylander L, Hagmar L, Lindh C, Pedersen HS, Ludwicki JK, Lesovoy V, Shvets M, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Bonefeld-Jorgensen EC, Bonde JP. *Reproductive hormone levels in men exposed to persistent organohalogen pollutants: a study of Inuit and three European cohorts*. Environ Health Perspect 2006;114: 1348-53.
6. Giwercman YL, Kleist KE, Giwercman A, Giwercman C, Toft G, Bonde JP, Pedersen HS. *Remarkably low incidence of hypospadias in Greenland despite high exposure to endocrine disrupters; possible protective effect of androgen receptor genotype*. Pharmacogenet Genomics 2006;16:375-7.
7. Jönsson BAG, Rylander L, Lindh C, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Toft G, Pedersen HS, Ludwicki JK, Goralczyk K, Zvyetzday V, Spano M, Bizzaro D, Bonefeld-Jorgensen EC, Manicardi GC, Bonde JP, Hagmar L. *Inter-population variations in concentrations, determinants of and correlations between 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p,p'-DDE): a cross-sectional study of 3,161 men and women from Inuit and European populations*. Environ Health 2005;4:27.
8. Kruger T, Hjelmberg PS, Jonsson BA, Hagmar L, Giwercman A, Manicardi GC, Bizzaro D, Spano M, Rignell-Hydbom A, Pedersen HS, Toft G, Bonde JP, Bonefeld-Jorgensen EC. *Xenoandrogenic activity in serum differs across European and Inuit populations*. Environ Health Perspect 2007;115 Suppl 1:21-7.
9. Long M, Andersen BS, Lindh CH, Hagmar L, Giwercman A, Manicardi GC, Bizzaro D, Spano M, Toft G, Pedersen HS, Zvyetzday V, Bonde JP, Bonefeld-Jorgensen EC. *Dioxin-like activities in blood across European and Inuit populations*. Environ Health 2006; 5:14.
10. Long M, Stronati A, Bizzaro D, Kruger T, Manicardi GC, Hjelmberg PS, Spano M, Giwercman A, Toft G, Bonde JP, Bonefeld-Jorgensen EC. *Relation between serum xenobiotic-induced receptor activities and sperm DNA damage and sperm apoptotic markers in European and Inuit populations*. Reproduction 2007;133:517-30.
11. Spano M, Toft G, Hagmar L, Eleuteri P, Rescia M, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, Zvyetzday V, Bonde JP. *Exposure to PCB and p, p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity*. Hum Reprod 2005;20:3488-99.
12. Stronati A, Manicardi GC, Cecati M, Bordicchia M, Ferrante L, Spano M, Toft G, Bonde JP, Jonsson BA, Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Pedersen HS, Bonefeld-Jorgensen EC, Ludwicki JK, Lesovoy V, Sakkas D, Bizzaro D. *Relationships between sperm DNA fragmentation, sperm apoptotic markers and serum levels of CB-153 and p,p'-DDE in European and Inuit populations*. Reproduction 2006;132:949-58.
13. Tiido T, Rignell-Hydbom A, Jonsson BA, Giwercman YL, Pedersen HS, Wojtyniak B, Ludwicki JK, Lesovoy V, Zvyetzday V, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Bonefeld-Jorgensen EC, Toft G, Bonde JP, Rylander L, Hagmar L, Giwercman A. *Impact of PCB and p,p'-DDE contaminants on human sperm Y:X chromosome ratio: studies in three European populations and the Inuit population in Greenland*. Environ Health Perspect 2006;114: 718-24.
14. Toft G, Hagmar L, Giwercman A, Bonde JP. *Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans*. Reprod Toxicol 2004;19:5-26.
15. Toft G, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, Shvets M, Giwercman A. *Quality control workshops in standardization of sperm concentration and motility assessment in multicentre studies*. Int J Androl 2005;28:144-9.
16. Toft G, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, Shvets M, Giwercman A, Lindh CH, Pedersen HS, Ludwicki JK, Lesovoy V, Hagmar L, Spano M, Manicardi GC, Bonefeld-Jorgensen EC, Thulstrup AM, Bonde JP. *Semen quality and exposure to persistent organochlorine pollutants*. Epidemiology 2006;17:450-8.

-
17. Toft G, Axmon A, Giwercman A, Thulstrup AM, Rignell-Hydbom A, Pedersen HS, Ludwicki JK, Zvyedday V, Zinchuk A, Spano M, Manicardi GC, Bonefeld-Jorgensen EC, Hagmar L, Bonde JP. *Fertility in four regions spanning large contrasts in serum levels of widespread persistent organochlorines: a cross-sectional study*. Environ Health 2005; 4:26:26.
 18. Toft G, Long M, Kruger T, Hjelmberg PS, Bonde JP, Rignell-Hydbom A, Tyrkiel E, Hagmar L, Giwercman A, Spano M, Bizzaro D, Pedersen HS, Lesovoy V, Ludwicki JK, Bonefeld-Jorgensen EC. *Semen quality in relation to xenohormone and dioxin-like serum activity among Inuits and three European populations*. Environ Health Perspect 2007;115 Suppl 1:15-20.
 19. Bonde JP, Toft G, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Ludwicki JK, Zvyedday V, Bonefeld-Jorgensen EC, Pedersen HS, Jonsson BA, Thulstrup AM. *Fertility and markers of male reproductive function in Inuit and European populations spanning large contrasts in blood levels of persistent organochlorines*. Environ Health Perspect 2008;116:269-77.
 20. Glynn AW, Wolk A, Aune M, Atuma S, Zettermark S, Maehle-Schmid M, Darnerud PO, Becker W, Vessby B, Adami HO. *Serum concentrations of organochlorines in men: a search for markers of exposure*. Sci Total Environ 2000;263:197-208.
 21. Grimvall E, Rylander L, Nilsson-Ehle P, Nilsson U, Stromberg U, Hagmar L, Ostman C. *Monitoring of polychlorinated biphenyls in human blood plasma: methodological developments and influence of age, lactation, and fish consumption*. Arch Environ Contam Toxicol 1997;32:329-36.
 22. Giwercman C, Giwercman A, Pedersen HS, Toft G, Lundin K, Bonde JP, Lundberg GY. *Polymorphisms in genes regulating androgen activity among prostate cancer low-risk Inuit men and high-risk Scandinavians*. Int J Androl 2008;31:25-30.

NECTAR

EU-projektet NECTAR (Network for Environmental Chemical Toxicants Affecting Reproduction) blev igangsat maj 2008 med det formål at undersøge effekter af kemiske stoffer og forureninger på reproduktionen. Bevillingen er på 12.4 mio. Euro, og der indgår 4 projekter:

Reproductive effects of environmental chemicals in females (REEF)

Koordineres af Prof. Paul Fowler, University of Aberdeen, og undersøger får med henblik på sammenhænge mellem udsættelse af hunfostre, den voksne huns reproduktionsevne og evt. skader på afkommet. Får, der græsser på arealer behandlet med spildevandsslam, er en model for real-life eksponering for et bredt spektrum af miljøkemikalier i lave koncentrationer.

Developmental effects of environment on reproductive health (DEER)

Koordineres af Prof. Jorma Toppari, University of Turku, og fokuserer på mandlige reproduktionsforstyrrelser – hypospadi, kryptorkisme, nedsat sædkvalitet og testiscancer (testikulær dysgenese syndrom TDS).

Contaminant mixtures and human reproductive health - novel strategies for health impact and risk assessment of endocrine disruptors (CONTAMED)

Koordineres af Prof. Andreas Kortenkamp, University of London, og fokuserer på udvikling af biomarkører for eksponering for blandinger af kemikalier og langtidseffekter af disse.

Climate change, environmental contaminants and reproductive health (CLEAR)

Koordineres af Prof. Jens Peter Bonde, Københavns Universitet, og undersøger betydningen af klimaændringer for reproduktiv sundhed i Arktis og i 3 europæiske populationer, herunder hvilken betydning klimaændringer har for menneskers eksponering for forureninger.

Adresse: <http://www.nectarcluster.eu/>

Hilde Balling

Opklaring af fødevarebårne udbrud

Af Steen Ethelberg, Statens Serum Institut

Sygdomsudbrud, der skyldes den mad, vi spiser, forekommer ofte og er blevet stadigt hyppigere omtalt i pressen i de seneste år. Men hvad forårsager disse udbrud, hvor kommer de fra, hvem har til opgave at opklare dem, og hvordan gøres det egentlig? Disse spørgsmål vil jeg prøve at besvare i denne artikel.

Sygdomsudbrud er hændelser med usædvanligt mange tilfælde af en bestemt sygdom. Det er vigtigt, at udbrud hurtigt opdages og håndteres, sådan at man bedst muligt kan begrænse deres omfang og forebygge videre spredning. Den aktuelle influenzapandemi er et eksempel på et meget omfattende udbrud. Her følger man en på forhånd fastlagt beredskabsplan, der beskriver, hvordan udbruddet på systematisk vis skal håndteres, hvilket bl.a. inkluderer struktureret overvågning, krisekommunikation, forberedelse af hospitalssystemet og massevaccination af store befolkningsgrupper.

Pandemien med H1N1 er naturligvis et ekstremt eksempel, og selvom en række infektionssygdomme (men også f.eks. kemiske stoffer) kan resultere i sygdomsudbrud, skyldes langt de fleste udbrud i dagens Danmark fødevarebårne sygdomme. Afhængigt af størrelse og alvorlighed kræver de imidlertid også ofte en aktiv håndtering fra mange institutioner og myndigheder og i tillæg til epidemier, der smitter fra person til person, kræver de som regel også egentligt opklaringsarbejde. Dvs., at man finder ud af både hvilket sygdomsagens og hvilken fødevare, der er kilde til udbruddet.

Fødevarebårne udbrud, som især viser sig som udbrud af gastroenteritis, er selvsagt ubehageligt for dem, der rammes, og kan samfundsøkonomisk set være en bekostelig affære. Der ses ofte også længerevarende mén og et alvorligt, undertiden dødeligt, forløb, især hvis der er tale om udsatte grupper eller et særligt

alvorligt sygdomsagens. Det er derfor vigtigt at opdage og søge at kontrollere fødevarebårne udbrud for at forhindre, at flere mennesker bliver syge. Men også i de situationer, hvor et udbrud er overstået, er det vigtigt at opklare og beskrive, hvad der forårsagede det, sådan at man kan forebygge lignende fremtidige udbrud. Udbrud er en særdeles vigtig kilde til generel viden om smitekilder, fødevaresikkerhed og sygdommenes epidemiologi.

Årsager til udbrud

De fleste fødevarebårne udbrud forårsages af zoonotiske bakterier, dvs. bakterier, der smitter fra dyr til mennesker.

Den hyppigst forekommende zoonotiske bakterie i Danmark er campylobacter og den hyppigste kilde til campylobacterinfektioner er fersk kylling. Det er imidlertid en egenskab ved campylobacter, at den sjældent forårsager udbrud. Når det alligevel sker, er årsagen dog ofte, at kyllingesaft har forurenset andre madvarer i et storkøkken (1). Forurenset drikkevand (der i denne sammenhæng også hører ind under begrebet "fødevarer") er også undertiden årsag til campylobacterudbrud; det sås senest i sommeren 2009, hvor flere hundrede mennesker blev syge, da drikkevandet i Tune by (med 5000 indbyggere) nær Køge blev forurenset med kloakvand.

Salmonella er den næsthyppest forekommende zoonotiske bakterie i Danmark, og den har til gengæld masser af udbrudspotentiale. Det har typisk været forskellige former for kød samt æg, der har givet anledning til salmonellaudbrud. I Danmark har vi siden slutningen af 1980'erne set talrige udbrud med især *Salmonella* Typhimurium forårsaget af først kyllingekød og fra 1990'erne og frem ofte også forskellige svinekødsprodukter. Et godt

eksempel var et udbrud i 1998, der blev forårsaget af en multiresistent stamme af en dengang ny undertype, DT104 (der sidenhen spredte sig over hele landet). Udbruddet kunne spores tilbage til kød fra en svinebesætning. To patienter døde i dette udbrud, hvilket var med til at skærpe forståelsen for at brug af antibiotika i landbruget leder til resistens, der senere kan have behandlingsmæssige konsekvenser hos mennesker (2).

En anden hyppig salmonellaserotype er *Salmonella* Enteritidis. Denne type trives godt i høns, hvor den bl.a. er i stand til at kolonisere hønens ovarier og overføres til næste generation inden i æggene, men uden at give symptomer hos hønsene. Via æg har *S. Enteritidis* givet ophav til utallige udbrud i hele den vestlige verden i de seneste 20 år. Pga. en målrettet bekæmpelsesindsats er danske kyllinger og æg heldigvis nu næsten helt fri for salmonella. Ikke desto mindre kan der stadig forekomme udbrud; i sommeren 2009 forårsagede æg fra en enkelt producent således et stort udbrud med 138 laboratoriekonfirmerede tilfælde (3).

Animalske produkter er den vigtigste kilde til salmonellaudbrud, men mange former for fødevarer kan forurenes med salmonellabakterier, så selvom man er vegetar, kan man ikke nødvendigvis vide sig sikker. Frugt og grøntsager kan undertiden være en kilde, f. eks. gemte lucernespirer fra en dansk producent i 2007 på *Salmonella* Weltevreden, hvilket gav ophav til et udbrud med 19 konfirmerede patienter (4). Og i julen 2001-2 rantes Danmark af et udbrud, hvor salmonellatypen Oranienburg havde forurenet chokolade fra en tysk producent; 17 patienter blev registreret via laboratorieovervågningssystemet i Danmark, og der var patienter i en lang række andre europæiske lande (5). Bemærk i øvrigt, at de laboratoriekonfirmerede tilfælde kun udgør en del af de faktiske patienter; en tommelfingerregel siger, at det reelle antal syge er 5-20 gange højere.

En tredje type af zoonotisk bakterie, der kan give udbrud, kendes under forkortelsen VTEC,

hvilket står for det lidet mundrette Verocytotoxin-producerende *E. coli*. Det er en bakterie, der holdes særligt øje med, fordi den undertiden medfører hæmolytisk uræmisk syndrom, en meget alvorlig klinisk tilstand karakteriseret ved nyresvigt og som især rammer børn. VTEC har sit naturlige reservoir i drøvtyggere, og der har f.eks. i USA været store udbrud forårsaget af hakket oksekød fra burgerkæder. I Danmark har vi heldigvis hidtil kun registreret to mindre udbrud. Begge blev opklaret med epidemiologiske efterforskningsmetoder; det første var i 2004, hvor et bestemt mærke af pasteuriseret mælk blev udpeget (6), og det andet udbrud var i 2007 – det blev sporet tilbage til et bestemt mærke af oksepegepølse (7).

Også ikke-zoonotiske diarréfremkaldende bakterier kan give udbrud. *Shigella* er et rent humant patogen, der overføres fækalt-oralt, men fordi den infektiøse dosis er meget lav, sker smitten tit via forurenede fødevarer eller vand. I sommeren 2007 havde vi et stort udbrud med *Shigella sonnei*, der blev sporet tilbage til rå babymajs importeret fra Thailand. Mere end 200 dyrkningspositive tilfælde blev fundet, mange var smittet via salatbaren i kantinen, hvor de arbejdede (8). Et andet eksempel er bakterien ETEC (Enterotoksigen *E. coli*), der ellers regnes for sjælden i Danmark og normalt manifesterer sig som rejsediarré. Men i 2006 blev næsten halvdelen af gæsterne til en gallagymnasiefest syge med denne bakterie. Det viste sig at skyldes forurenede friske basilikum, importeret fra Israel, som var blevet brugt til at lave hjemmelavet pesto (9).

Virus giver også ophav til mange udbrud. Norovirus, det virus der forårsager roskildesyge, smitter meget let og kan nemt overføres fra en syg køkkenmedarbejder til madvarer. Det resulterer hvert år i talrige udbrud i kantiner eller i forbindelse med familiefester og andre sammenkomster.

Udbrud med parasitter er derimod sjældne i Danmark. En undtagelse var et udbrud i 2005 i

en større københavnsk virksomhed med den encellede parasit *Cryptosporidium hominis*. Smitten blev her overført gennem virksomhedens kantine, sandsynligvis via hele skrællede gulerødder, der lå i en stor skål med vand, som var forurenet med parasitten (10).

Hvordan opklares udbrud?

Man kan inddele udbrudsopklaringsarbejdet i forskellige trin. Først og fremmest har man brug for overvågningssystemer, så man kan opdage udbruddene, når de er der. Pludseligt forekommende udbrud i en lukket kreds af mennesker er nemme at få øje på, og de anmeldes ofte af de berørte personer direkte til fødevaremyndighederne. Men ofte ved folk ikke selv, at de er del af et udbrud.

I Danmark har vi et velfungerende laboratorieovervågningssystem, hvor de diagnostiske laboratorier, der undersøger afføringsprøver (dvs. de klinisk mikrobiologiske afdelinger på de større sygehuse), løbende indberetter positive fund af tarmpatogene bakterier til Statens Serum Institut (SSI). På SSI kan man derfor holde øje med, om der er flere tilfælde end normalt. Det gøres bl.a. med en særlig statistisk metode, en udbrudsalgoritme, der beregner det forventede (eller ”normale”) antal tilfælde. Man kan se resultater af denne beregning og aktuelle overvågningsdata på SSIs hjemmeside på adressen: www.mave-tarm.dk. En anden metode, der anvendes på SSI, er sammenligning af DNA-fingeraftryk fra bakterierne. Herved kan man se, om flere mennesker er smittet med præcis den samme bakterie. Især er mange salmonellaudbrud blevet opdaget på denne måde.

Det næste skridt i udbrudsopklaringen er at prøve at indkredse kilden. Det vil man ofte gøre ved systematisk at interviewe en del af patienterne om, hvad de har spist og i øvrigt foretaget sig i dagene, inden de blev syge, og så se om der er fællesnævner i de svar, man får. Man bruger også al den information, som man i øvrigt har om det konkrete sygdomsagens og om tid og sted for udbruddet og de øvrige omstændigheder, som man har kend-

skab til. Forhåbentlig leder dette så til fremkomsten af hypoteser, altså nogle få konkrete mulige kandidater til kilder til udbruddet. Disse vil man herefter gå videre til formelt at søge at bekræfte eller afvise. I nogle situationer vil det være muligt direkte at tage prøver fra mistænkte madvarer og undersøge dem i laboratoriet. I andre situationer vil man lave en analytisk epidemiologisk undersøgelse, dvs. en kohorte eller case-kontrol undersøgelse med henblik på at påvise en statistisk sammenhæng mellem sygdom og indtagelse af en bestemt madvare. Både resultater fra (korrekt udførte) mikrobiologiske og epidemiologiske undersøgelser regnes for gode ”beviser”, men det er naturligvis mest overbevisende, hvis man har begge former for evidens.

Er man nået så langt at man har fundet kilden til et udbrud, vil det – alt afhængigt af de nærmere omstændigheder – tit være relevant med en myndighedsindgriben (normalt fra Fødevarestyrelsens side). Det kunne f.eks. være, at en bestemt fødevarer bliver trukket tilbage fra butikkerne samtidig med at forbrugerne advares mod at spise den. Og endelig skal man naturligvis til sidst afrapportere resultaterne af undersøgelsen. Vi fik i 2005 i Danmark en central database til registrering af fødevarerårne udbrud. Den er ikke offentligt tilgængelig, men årlige opgørelser fra databasen præsenteres hvert år i rapporten Annual Report of Zoonoses in Denmark (11). Desuden vil resultaterne som oftest blive offentliggjort på de involverede institutioners hjemmesider og undertiden også finde vej til medierne. Udbrudsundersøgelser, der tilvejebringer ny viden, kan også blive publiceret i videnskabelige tidsskrifter (referencerne i denne artikel er eksempler herpå).

I Danmark skelner man mellem lokale/regionale og landsdækkende udbrud. De første vil typisk blive håndteret i et samarbejde mellem fødevareregionen og embedslægen med deltagelse af de mikrobiologiske afdelinger. De sidste vil blive håndteret af centrale myndigheder, ofte i regi af den såkaldte centrale udbrudsgruppe, et samarbejde mellem SSI,

DTU Fødevareinstituttet og Fødevarestyrelsen. Hver af disse institutioner har selvstændige enheder, der beskæftiger sig med fødevarebårne udbrud. På SSI er der inden for de seneste år, som en del af Epidemiologisk Afdeling, blevet oprettet et egentligt udbrudscenter, der bl.a. besidder et telefoninterviewcenter, der kan foretage patientinterview.

To nylige udbrud

For at illustrere de ovenfor skitserede metoder og samtidig også understrege, hvor forskellige fødevarebårne udbrud kan være, vil jeg slutte med at gennemgå to konkrete, nylige danske udbrud.

Det første udbrud forekom sommeren 2009, hvor ledelsen i et stort københavnsk firma anmeldte til SSI, at mange af deres ansatte var blevet pludseligt syge med mavetarmsymptomer. Det blev hurtigt klart, at der faktisk havde været tale om et udbrud; mange havde været syge ugen inden undersøgelsen, og mistanken rettede sig hurtigt mod virksomhedens kantine.

For at undersøge forholdene i kantinen blev fødevaremyndighederne underrettet, og der blev gennemført et kontrolbesøg i kantinen. Og for at fastsætte sygdomsårsagen blev prøverør til afføringsundersøgelser omdelt direkte til ca. 15 syge personer, hvorefter prøverne blev undersøgt for både bakterier, virus og parasitter på SSI. Samtidig blev en spørgeskemaundersøgelse iværksat blandt de ansatte.

Spørgeskemaet indeholdt spørgsmål om, hvorvidt man havde været syg i perioden, og om, hvad man havde spist i kantinen og på hvilke dage. Spørgeskemaundersøgelsen blev lavet vha. et internetbaseret spørgeskema; hver ansat fik simpelthen en email med et link til skemaet, der derefter kunne udfyldes via computeren. Der var som nævnt tale om en stor virksomhed med over 1000 ansatte, ikke desto mindre kunne undersøgelsen på denne måde gennemføres på nogle få dage, og det lykkedes at få svar tilbage fra mere end 800 ansatte, hvoraf over 200 viste sig at have været

syge i den foregående uge. Det var med andre ord et ganske stort udbrud.

De mikrobiologiske undersøgelser viste, at udbruddet var forårsaget af sapovirus, et virus, der er tæt beslægtet med det mere almindelige norovirus, der giver roskildesyge. Og spørgeskemaundersøgelsen viste også, at der ganske rigtigt var en sammenhæng mellem sygdom og at have spist i kantinen. Der havde også været sygdom blandt personalet i kantinen og den samlede konklusion var, at flere af de ansatte på to forskellige dage i samme uge havde forurennet maden i kantinens buffet og derved forårsaget udbruddet. Dette udbrud illustrerer på glimrende vis værdien af at lave kohorteundersøgelser, og viser også, hvordan roskildesygeudbrud let kan blive ganske store (og bekostelige for firmaer), og hvor vigtigt det derfor er, at kantine- og restaurantpersonale ikke går på arbejde før de anbefalede to døgn efter ophør af symptomer på mave-tarm-sygdom.

Det andet udbrud var væsentligt mere alvorligt og forekom i slutningen af 2008 (12). Her viste den molekylære typning på SSI af indsendte salmonellaisolater fra patienter, at der var adskillige syge med *S. Typhimurium* med præcis det samme DNA-fingeraftryk. Indledende patientinterview pegede på svinekød som en mulig kilde, men i flere forskellige former.

Derfor valgte man i dette udbrud en opklaringsstrategi, der fokuserede på sammenlignende analyse af isolaterne fra patienter med isolater fundet gennem fødevareovervågningen i Danmark. Alle beslægtede salmonellastammer, isoleret fra fødevarer og fødevarevirksomheder i den samme periode, blev gennemgået og typet med samme molekylære metode.

Herved blev der faktisk fundet identiske isolater fra 10 forskellige kødprøver. Der var tale om svinekød i flere forskellige former, bl.a. hakket kød, koteletter og medisterpølse. Kødet blev fundet hos seks forskellige virksomheder, men en tilbagesporingsanalyse viste, at alt kødet faktisk stammede fra den samme opskæringsvirksomhed, og det kunne konkluderes, at

kød fra denne virksomhed havde forårsaget udbruddet. Dette kød har formentlig gjort mange, især sjællændere, syge i denne periode, i hvert fald blev 37 mennesker fundet positive med udbrudsstammen og indrapporteret via laboratorieovervågningssystemet. Fire af disse afgik desværre ved døden, om end det ikke var muligt præcist at fastslå, i hvilket omfang det var salmonellainfektionen eller anden underliggende sygdom, der var årsag hertil.

Yderligere viste det sig hen mod jul, at kød fra opskæringsvirksomheden også var blevet solgt

til Sverige, og det var med den molekylære typning muligt at påvise, at kødet også havde forårsaget sygdom både i Sverige og Norge. Dette udbrud viser, hvordan salmonella undertiden kan resultere i meget alvorlig sygdom. Og udbruddet illustrerer samtidig styrken af moderne DNA-typningsmetoder, både til at finde udbrud (og endda forbinde udbrud i forskellige lande) og til direkte at opklare dem.

Yderligere oplysninger: Steen Ethelberg
set@ssi.dk

Referencer

1. Statens Serum Institut. *Udbrud af Campylobacter*. Epi-Nyt 2009;20/21.
http://www.ssi.dk/graphics/dk/nyheder/epinyt/2007/PDF/epinyt_20_21_2007.pdf
2. Molbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, Ebbesen JM, Engberg J, Frydendahl K, et al. *An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant Salmonella enterica serotype typhimurium DT104*. N Engl J Med 1999; 341(19):1420-5.
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/341/19/1420>
3. Statens Serum Institut. *Tre fødevarebårne udbrud i 2009*. Epi-Nyt 2009;(36).
http://www.ssi.dk/graphics/dk/nyheder/epinyt/2009/PDF/epinyt_36_2009.pdf
4. Emberland KE, Ethelberg S, Kuusi M, Vold L, Jensvoll L, Lindstedt BA, et al. *Outbreak of Salmonella Weltevreden infections in Norway, Denmark and Finland associated with alfalfa sprouts, July-October 2007*. Euro Surveill 2007;12(11):E071129.
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3321>
5. Werber D, Dreesman J, Feil F, van TU, Fell G, Ethelberg S, et al. *International outbreak of Salmonella Oranienburg due to German chocolate*. BMC Infect Dis 2005;5(1):7.
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-5-7.pdf>
6. Jensen C, Ethelberg S, Gervelmeyer A, Nielsen E, Olsen K, Molbak K. *First general outbreak of Verocytotoxin-producing Escherichia coli O157 in Denmark*. Euro Surveill 2006;11(2).
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=597>
7. Ethelberg S, Smith B, Torpdahl M, Lisby M, Boel J, Jensen T, et al. *Outbreak of non-O157 Shiga toxin-producing Escherichia coli infection from consumption of beef sausage*. Clin Infect Dis 2009;48(8):e78-e81.
www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/597502?
8. Lewis HC, Ethelberg S, Olsen KE, Nielsen EM, Lisby M, Madsen SB, et al. *Outbreaks of Shigella sonnei infections in Denmark and Australia linked to consumption of imported raw baby corn*. Epidemiol Infect 2009; 137(3):326-34.
9. Pakalniskiene J, Falkenhorst G, Lisby M, Madsen SB, Olsen KE, Nielsen EM, et al. *A foodborne outbreak of enterotoxigenic E. coli and Salmonella Anatum infection after a high-school dinner in Denmark, November 2006*. Epidemiol Infect 2009;137(3):396-401.
10. Ethelberg S, Lisby M, Vestergaard LS, Enemark HL, Olsen KE, Stensvold CR, et al. *A foodborne outbreak of Cryptosporidium hominis infection*. Epidemiol Infect 2009; 137(3):348-56.
11. *Annual Report on Zoonoses in Denmark 2007*. National Food Institute, Technical University of Denmark 2008. Denne og tidligere års rapporter kan hentes fra: www.dfvf.dk/Default.asp?ID=9606
12. Bruun T, Sorensen G, Forshell LP, Jensen T, Nygard K, Kapperud G, et al. *An outbreak of Salmonella Typhimurium infections in Denmark, Norway and Sweden, 2008*. Euro Surveill 2009;14(10).
www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N10/art19147.pdf

Polyphenoler fra frugt og grønt og forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom

Af Lea Bredsdorff¹, Tina Obel², Claus Dethlefsen², Erik Berg Schmidt², Salka Elbøl Rasmussen³, Anne Tjønneland⁴ og Kim Overvad²

Baggrund

Mange studier viser, at frugt og grønt kan forebygge hjerte-kar-sygdomme. Det er dog endnu uvist, om der er enkelte stoffer fra frugt og grønt, der virker mere beskyttende end andre. For 20-30 år siden mente man, at det var de antioxidative egenskaber af frugt og grønt, der var årsag til den beskyttende virkning. Gentagne studier med de antioxidative vitaminer i frugt og grønt, herunder vitamin E, C og β -caroten, har imidlertid vist, at disse ikke isoleret set beskytter mod hjerte-kar-sygdomme. Man har derfor erkendt, at den beskyttende virkning ikke udelukkende foregår via en simpel antioxidativ mekanisme. Frugt og grønt indeholder, foruden vitaminer, mineraler og fibre, en stor og heterogen gruppe af bioaktive stoffer, kaldet polyphenoler. Polyphenoler er både antioxidative og antiinflammatoriske, og begge dele har betydning for forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme. Over en tredjedel af alle dødsfald i Danmark skyldes hjerte-kar-sygdomme, og iskæmisk hjertesygdom er årsag til næsten halvdelen af disse dødsfald. Iskæmisk hjertesygdom forårsages af en indsnævring eller blokering af hjertets kranspulsårer, medførende nedsat blod- og iltforsyning til hjertet. I Danmark vurderes det, at mellem 150.000 og 200.000 mennesker har iskæmisk hjertesygdom (1).

1 DTU Fødevareinstituttet

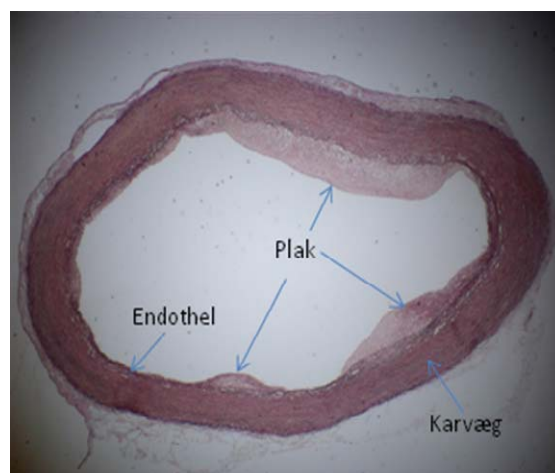
2 Kardiologisk Afdeling, Kardiologisk Forskningscenter, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital.

3 Novo Nordisk A/S, Måløv.

4 Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

Udvikling af iskæmisk hjertesygdom

Iskæmisk hjertesygdom starter med en øget permeabilitet af det inderste lag i kranspulsåren, kaldet endothelet, og kan for eksempel skyldes forhøjet kolesterol, oxidativt stress, rygning og hypertension (figur 1). Forstadiet til iskæmisk hjertesygdom dannes allerede tidligt i livet, og udviklingen sker over en lang årække. Der er derfor rig mulighed for at påvirke denne proces via livsstil i form af kosten.



Figur 1. Tværsnit af hovedpulsåre med aterosklerotiske plaks. Forsøgsmateriale fra Afd. for Toksikologi og Risikovurdering, DTU Fødevareinstituttet

Øget endothelpermeabilitet medfører blandt andet, at low density lipoprotein (LDL) kolesterol kan passere fra blodbanen ind i endothelet. I endothelet kan LDL kolesterol modificeres til oxideret LDL kolesterol, der optages af makrofager. Makrofagers optag af oxideret LDL kolesterol har ingen "bremse", så optaget fortsætter, uafhængigt af hvor meget oxideret LDL kolesterol, makrofagen allerede indeholder. Resultatet er dannelsen af skum-

celler, der akkumulerer i endothelet og danner såkaldte "fatty streaks". Et andet gennemgående element i udviklingen af iskæmisk hjertesygdom er inflammation. En del af det inflammatoriske respons er udskillelsen af en række cytokiner og cytotoxiske stoffer, hvilket tiltrækker endnu flere makrofager samt T-celler og glatte muskelceller. Processen stimulerer således sig selv, og med tiden udvikles "fatty streaks" til en aterosklerotisk plak. Undervejs migrerer glatte muskelceller fra karvæggen til endothelet og udskiller kollagen. Kollagen stabiliserer plakken ved at lægge sig som en kappe omkring den. Samtidig udskiller aktiverede makrofager kollagen nedbrydende matrix metalloproteinaser. Det vil sige, at afhængig af styrken af det inflammatoriske respons kan kollagenkappen blive langsomt nedbrudt, og risikoen for at indholdet af plakken eksponeres for blodstrømmen og dermed danner en blodprop, stiger (2).

Hvad er polyphenoler?

Polyphenoler er sekundære plantemetabolitter. Det vil sige molekyler, der i planten kun har lille eller ingen rolle i fotosyntese og vækst, men som indgår i plantens kemiske forsvar mod at blive spist eller som farvegivere til blomster og bær. Polyphenoler findes vidt udbredt i frugt og grønt og i betydelige koncentrationer. Et kilo æbler indeholder for eksempel op til 4,8 g polyphenoler (3). Hvis frugt og grønt indgår som en regelmæssig del af kosten, opnår de fleste danskere et indtag af polyphenoler på ca. 1 g pr. dag (4). Polyphenoler inddeles i grupper på basis af deres kemiske struktur, og gruppen af flavonoider er den største med mere end 5000 identificerede molekyler. Det store antal molekyler skyldes, at polyphenoler, og heriblandt flavonoider, i frugt og grønt oftest findes bundet til forskellige sukkerarter (kaldet glycosider). Polyphenoler kan også optræde som aglyconer, hvilket vil sige, at de ikke er bundet til noget, men det er relativt få, der forekommer på denne form i frugt og grønt.

Epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem frugt og grønt og iskæmisk hjertesygdom

Samlet set viser epidemiologiske undersøgelser en overbevisende forebyggende effekt af frugt og grønt på iskæmisk hjertesygdom. De stærkeste, og mest pålidelige, resultater, kommer fra prospektive epidemiologiske studier. Det vil sige, at undersøgelsen er påbegyndt, før sygdommen har manifesteret sig, og eksponeringen, i dette tilfælde frugt og grønt, er således ikke påvirket af, om personen har fået en sygdom såsom iskæmisk hjertesygdom. Dette er vigtigt i forhold til at finde de rette årsagssammenhænge, da det er oplagt at ændre på sin livsstil og madvaner, hvis man har overlevet en kritisk sygdom. Det kunne for eksempel være ved at spise mere frugt og grønt. En metaanalyse af ni prospektive studier, alle omhandlende sammenhængen mellem indtag af frugt og grønt og iskæmisk hjertesygdom, viste, at risikoen for iskæmisk hjertesygdom nedsættes med ca. 4 % for hver ekstra portion frugt og grønt, der indtages pr. dag (5). Metaanalysen omfattede 221.080 individer, 5007 tilfælde af iskæmisk hjertesygdom og follow-up perioder på mellem 5 og 19 år.

En stor udfordring i epidemiologiske undersøgelser er at få et nøjagtigt mål for indtaget af polyphenoler. Dette er praktisk taget umuligt, da indtaget af polyphenoler oftest estimeres ud fra fødevarsørgeskemaer, og der ikke findes komplette pålidelige databaser, der inkluderer indhold af polyphenoler i fødevarer. At måle mængden af indtaget polyphenol er ydermere i sig selv ikke nok til at vurdere den reelle eksponering for polyphenoler. Eksponeringen er vigtig, da mange af de helbredsbeskyttende effekter er afhængige af, om polyphenolerne bliver optaget fra tarmen eller udskilles med fæces. Både genotype og mikroflora har stor indvirkning på optag og metabolisme og varierer betydeligt fra menneske til menneske. Et bedre mål for eksponeringen af polyphenoler ville derfor være at måle udskillelsen af polyphenoler og deres metabolitter i urin.

Mulige mekanismer bag polyphenolers helbredsbeskyttende effekter (*in vitro* forsøg)

Flere kliniske studier, hvor mennesker har spist intet eller meget frugt og grønt, har vist, at et højt frugt- og grøntindtag påvirker risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom. Det er blandt andet vist i det danske "6-om-dagen" studie, hvor et højt frugt- og grøntindtag medførte lavere total kolesterol og LDL kolesterol, samt påvirkede markører for lipidoxidation (6). Mekanismerne bag disse effekter undersøges i celleforsøg (*in vitro* forsøg).

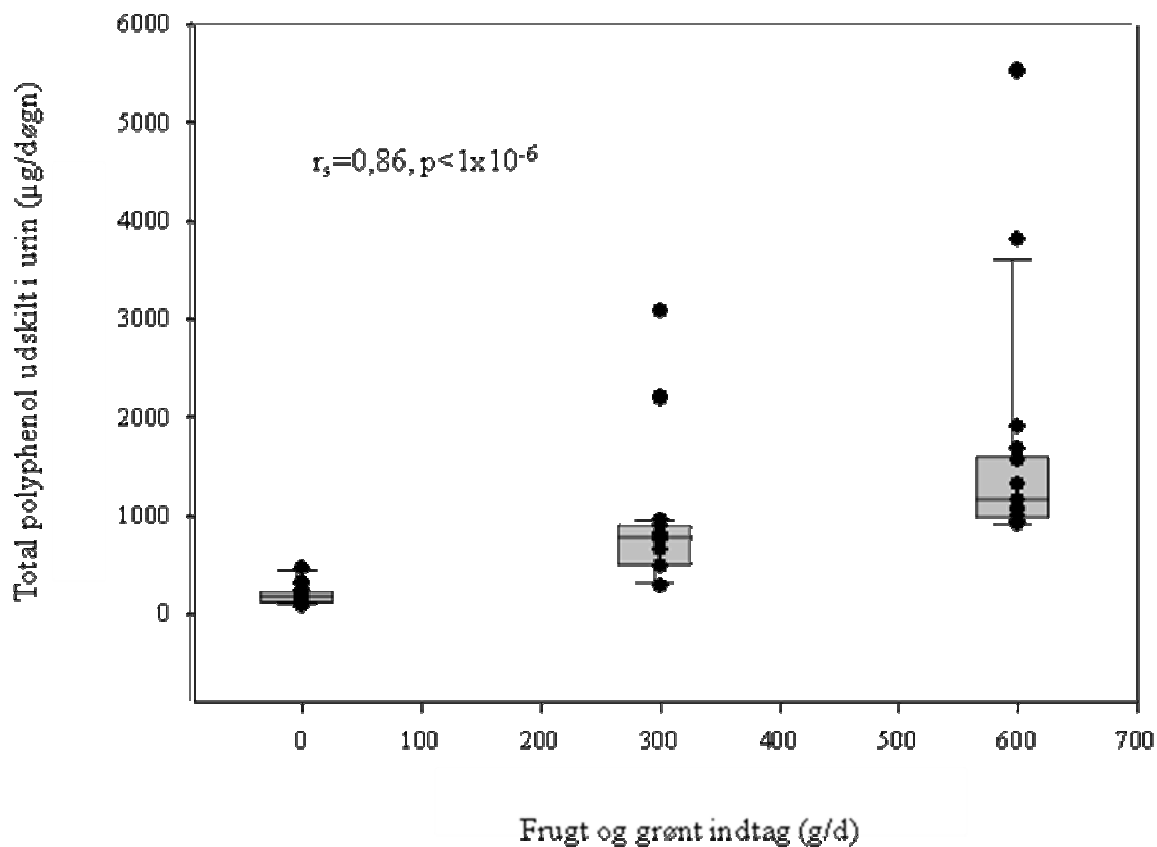
De fleste polyphenoler udviser stor antioxidantkapacitet i *in vitro* forsøg. Man har derfor længe haft den hypotese, at deres rolle i forbindelse med forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom, *in vivo*, var som antioxidant involveret i beskyttelsen mod oxidering af lipider, som for eksempel LDL kolesterol (3). I dag ved man imidlertid, at det er meget usandsynligt, at denne funktion alene er forklaringen på de observerede effekter i mennesker. Forholdet mellem frie radikaler og antioxidant i kroppen er under streng homøostatisk kontrol, varetaget af antioxidant (urinsyre, vitamin C m.fl.) og endogene antioxidantzymer (superoxid dismutase, glutationperoxidase m.fl.). Koncentrationen af polyphenoler i plasma ligger på nanomolært eller maksimalt mikromolært niveau, mens en endogen antioxidant som urinsyre ligger på 150-450 mikromolær (7). Det er derfor ikke sandsynligt, at den helbredsgavnige effekt af polyphenoler fra frugt og grønt skyldes en udkonkurrering af endogene antioxidant. Nyere forskning tyder på, at det blandt andet er gennem påvirkning af cellulære antioxidantssystemer og cellulære signalprocesser at polyphenoler udvirker deres helbredsgavnige effekter (3,8).

Der findes desværre kun meget få mekanisme-studier, der har undersøgt de helbredsgavnige effekter af polyphenoler i fysiologisk relevante koncentrationer og kemisk form. Under normale omstændigheder indtages polyphenoler som glycosider fra maden. Når polyphenolerne

efterfølgende optages fra tarmen, sker det efter en fraspaltning af sukkerarterne, enten af enzymer i tyndtarmen eller af mikrofloraen i tyktarmen. Herefter forekommer en mere eller mindre gennemgribende metabolisering af aglyconet, bestående af påsætning af glucuronsyre, sulfat eller methylgrupper (3). Mange *in vitro* forsøg med polyphenoler er lavet på aglyconer eller ekstrakter af fødevarer. Det vil sige, at polyphenolerne er på en kemisk form, der sjældent eller aldrig forekommer i forbindelse med de væv, hvor de kan påvirke cellulære mekanismer og influere på sygdomsudviklingen. Resultater fra sådanne forsøg skal derfor tolkes meget varsomt, også fordi aglyconer generelt udviser stærkere aktivitet end deres metabolitter. Der findes således en lang række studier, der har vist, at polyphenoler er i stand til at påvirke udviklingen af iskæmisk hjertesygdom, for eksempel via inhibering af matrix metalloproteinase aktivitet *in vitro* (9). Desværre er mange af disse studier udført med aglyconer, ekstrakter af fødevarer eller i så høje koncentrationer, at deres fysiologiske relevans er tvivlsom.

Et af de få studier, der har undersøgt effekten af polyphenolmetabolitter på iskæmisk hjertesygdom, har vist, at en almindeligt forekommende metabolit, i form af quercetin påsat glucuronsyre, akkumulerer i aterosklerotiske plaks i arterier fra mennesker. I plakken modvirker quercetinmetabolitten oxidering af LDL kolesterol samt reducerer dannelsen af skumceller, formentlig via nedregulering af makrofagernes receptorer for oxideret LDL kolesterol (10). Quercetin er et flavonoid, der forekommer vidt udbredt i både frugt og grønt.

Polyphenoler behandles som fremmedstoffer af kroppen, idet kroppen ikke skelner mellem gavnlige, neutrale eller toksiske stoffer, men kun mellem næringsstoffer og ikke-næringsstoffer. Mange polyphenoler aktiverer derfor de cellulære forsvarssystemer, der også aktiveres af oxidativt stress og toksiske stoffer. Hormesis er betegnelsen for favorable biologiske reaktioner på lave doser af toksiske stoffer og andre stressfaktorer.



Figur 2. Polyphenoludskillelsen efter indtag af hhv. ingen frugt og grønt, 300 g frugt og grønt eller 600 g frugt og grønt (N=12). Boksen repræsenterer 25 og 75 percentilen, og linien inden i boksen angiver medianen. 10 og 90 percentilen er angivet udenfor boksen. Punkterne uden for er outliers. Efter (12).

De gavnlige effekter af polyphenoler kan således skyldes, at de ved at opføre sig som lav-dosis stressfaktorer eller prooxianter kan forberede celler til at modstå endnu mere alvorligt stress (8). Det mest prominente eksempel på dette er aktiveringen af Nrf2/Keap1 systemet af polyphenoler fra blandt andet citrusfrugter (11). Nrf2/Keap1 systemet påvirker både enzymer involveret i antioxidantfunktioner og inflammatoriske signalveje. Det er derfor sandsynligt, at polyphenoler, der påvirker Nrf2/Keap1 systemet, kan bidrage til at beskytte mod udviklingen af iskæmisk hjertesygdom.

Indtag af polyphenoler og risiko for iskæmisk hjertesygdom

Med økonomisk støtte fra Indenrigs- og Sundhedsministeriets Miljømedicinske Forskningscenters Fond (ISMF) udføres der i øjeblikket et forskningsprojekt, der har til formål at undersøge sammenhængen mellem indtag af polyphenoler og risikoen for iskæmisk hjertesygdom. Dette gøres ved anvendelse af en tidligere udviklet og valideret biomarkør for frugt og grønt indtag. Biomarkøren blev udviklet i 2002 og er siden blevet brugt i adskillige studier, hvor indtaget af frugt og grønt er blevet undersøgt, blandt andet med støtte fra

ISMF. Sammenhængen mellem biomarkøren og frugt- og grøntindtag er overbevisende og viser en meget fin dosis respons sammenhæng (figur 2). Biomarkøren består af måling af 11 polyphenoler i urin ved brug af væske-kromatografi-massespektrometri (LC-MS). De enkelte stoffer er: naringenin, hesperetin, daidzein, genistein, quercetin, kaempferol, isorhamnetin, tamarixetin, apigenin, phloretin og enterolacton. Disse 11 er blandt de hyppigst forekommende polyphenoler, eller metabolitter heraf, i frugt og grønt.

I samarbejde med Kardiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, har vi fået adgang til 500 cases med iskæmisk hjertesygdom og 500 matchede kontroller fra den danske "Kost, kræft og helbred" kohorte. Studiet er prospektivt. Ved indgang i studiet i perioden 1993-97 blev der indsamlet urinprøver fra alle deltagere. Cases er en stikprøve af de deltagere, der udviklede iskæmisk hjertesygdom i opfølgningsperioden. Kontrollerne blev matchet 1:1 på køn og tidspunkt for urinopsamling. Ved at anvende vores biomarkør på urinprøverne kan vi måle eksponeringen af disse 11 polyphenoler og få afklaret, hvorvidt de beskytter mod udvikling af iskæmisk hjertesygdom, samt hvorvidt nogle af de 11 polyphenoler har større indvirkning end andre på denne beskyttelse.

Yderligere oplysninger: Lea Bredsdorff
leab@food.dtu.dk

Referencer

1. <http://www.hjerteforeningen.dk>
2. Call JT, Deliargyris EN, Newby LK. *Focusing on Inflammation in the Treatment of Atherosclerosis*. *Cardiol Rev* 2004; 12(4):194-200.
3. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. *Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health*. *Nat Prod Rep* 2009;26:1001-43.
4. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. *Polyphenols: food sources and bioavailability*. *Am J Clin Nutr* 2004;79:727-47.
5. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. *Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies*. *J Nutr* 2006;136:2588-93.
6. Dragsted LO, Pedersen A, Hermetter A, Basu S, Hansen M, Haren GR, Kall M, Breinholt V, Castenmiller JJM, Stagsted J, Jakobsen J, Skibsted L, Rasmussen SE, Loft S, Sandström B. *The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers*. *Am J Clin Nutr* 2004;79:1060-72.
7. Manach C, Mazur A, Scalbert A. *Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases*. *Curr Opin Lipidol* 2005;16(1):77-84.
8. Holst B, Williamson G. *Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants*. *Curr Opin Biotechnol* 2008;19:73-82.
9. Song L, Xu M, Lopes-Virella MF, Huang Y. *Quercetin Inhibits Matrix Metalloproteinase-1 Expression in Human Vascular Endothelial Cells through Extracellular Signal-Regulated Kinase*. *Arch Biochem Biophys* 2001;391(1):72-8.
10. Kawai Y, Nishikawa T, Shiba Y, Saito S, Murota K, Shibata N, Kobayashi M, Kanayama M, Uchida K, Terao J. *Macrophage as a Target of Quercetin Glucuronides in Human Atherosclerotic Arteries*. *J Biol Chem* 2008; 283 (14):9424-34.
11. Yates MS, Kensler TW. *Keap1 eye on the target: chemoprevention of liver cancer*. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28(9):1331-42.
12. Krogholm KS, Haraldsdóttir J, Knuthsen P, Rasmussen SE. *Urinary Total Flavonoid Excretion but Not 4-Pyridoxic Acid or Potassium Can Be Used as a Biomarker for the Intake of Fruits and Vegetables*. *J Nutr* 2004; 134:445-51.

Effects of combined exposure to anti-androgens on development and sexual dimorphic behaviour in rats – et ph.d. projekt.

Af Sofie Christiansen, DTU Fødevareinstituttet

Baggrund og formål

Androgener, som f.eks. hormonet testosteron, er både hos mennesker og dyr styrende faktorer for den seksuelle differentiering, der finder sted i fostertilstanden og i den tidlige postnatale periode. Fra dyreforsøg ved man, at udsættelse for hormonforstyrrende stoffer, som modvirker androgenerne, dvs. såkaldte anti-androgener, i disse følsomme perioder permanent kan demaskulinisere hanfostre og føre til misdannelser af deres reproduktionsorganer. (figur 1).

Forekomsten af hypospadi (en medfødt misdannelse, hvor urinrøret udmunder på undersiden af penis) er hos unge drenge steget i de seneste årtier, men det er stadig uklart, om den humane eksponering for hormonforstyrrende stoffer kan være årsag til denne stigning.

I risikovurderinger af hormonforstyrrende stoffer vurderes menneskers eksponering for et enkelt stof og disse værdier sammenlignes så med stoffets NOAEL-værdi ("No Observed Adverse Effect Level"), dvs. den højeste dosis af stoffet, som i dyreforsøg ikke har givet nogen skadelige effekter. Det er dog velkendt, at mennesker i dagligdagen ikke kun udsættes for et enkelt hormonforstyrrende stof, men for adskillige stoffer samtidigt. Det overordnede formål med ph.d. projektet var derfor at undersøge behovet for at forbedre fremtidige risikovurderinger af udsættelse for blandinger af hormonforstyrrende stoffer. Dette blev gjort ved at undersøge følgende spørgsmål:

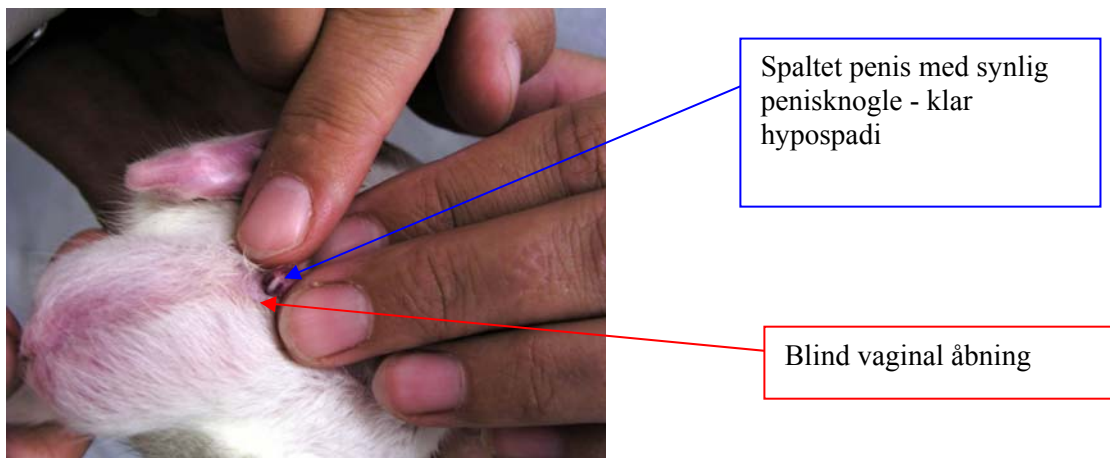
- Vil samtidig eksponering for flere hormonforstyrrende stoffer medføre sam-

spilseffekter ved de enkelte stoffers NOAEL-værdier

- Kan samspilseffekterne forudsiges baseret på de matematiske beregningsmodeller 'dosis addition' eller 'independent action'?
- Er seksuelt dimorf adfærd hos rotter påvirket ved lavere dosisniveauer af anti-androgener, og dermed en mere følsom parameter end morfologiske effekter på de hanlige reproduktionsorganer?

Metode

Parrede Wistar hunrotter blev doseret med antiandrogener, enten som enkeltstoffer eller i kombination, i drægtigheds- og laktationsperioden. De morfologiske effektmål, som afkommet blev undersøgt for var: Anogenital afstand (AGD), bibeholdelse af brystvorter (NR), vægt af reproduktionsorganerne samt misdannelser af de ydre kønsorganer i unge og kønsmodne hanrotter. Man ved fra tidligere undersøgelser, at AGD nedsættelse og forøgelse i antallet af bibeholdte brystvorter (NR) ses hos hanafkom, som udsættes for antiandrogener præ- og postnalt. Herved kommer hanungerne til at ligne det hunlige afkom, som har kort AGD (ca. 50 % af hannernes) og mange (12-13) brystvorter. I forsøgene blev de hormonforstyrrende stoffers effekt på hjernens kønsdifferentiering også undersøgt, idet afkommet blev testet i flere adfærdstests (bl.a. parringsadfærd og Morris water maze), hvor man normalt ser kønsforskelle. Parringsadfærden hos han- og hunrotter fra samme eksponeringshold blev undersøgt, mens svømmetesten Morris water maze undersøgte den rumlige indlæring og hukommelse, hvor kønsforskellen består i, at



Figur 1. Misdannelser af hanrotters reproduktionsorganer (eget foto).

hannerne oftest udfører testen bedre end hunnerne.

Når samspilseffekter af hormonforstyrrende stoffer skal forudsiges, kan man på baggrund af viden om stoffernes potens, ud fra matematiske modeller beregne en forventet effekt af en blanding. Her bruges to koncepter, "dosis addition" og "independent action". Dosis additions modellen kan anvendes, når stofferne har helt samme virkningsmåde (f.eks. via samme receptor), mens independent action anvendes, når stofferne har enten samme type effekt (f.eks. reproduktionsskade effekt) eller samme respons (f.eks. samme målorgan), men forskellig virkningsmåde. De observerede resultater fra kombinationsforsøgene blev sammenlignet med beregnede værdier ud fra de to modeller.

Resultater og diskussion

Inden mix-forsøgene blev udført, blev der for hvert af de anvendte stoffer lavet dosis-respons forsøg, som viste, at de fundne NOAEL-værdier lå meget tæt på dem, der allerede anvendes til regulatoriske formål. Det blev også vist, at eksponering for plastblødgøreren DEHP (di-(2-ethylhexyl) phthalat) ved en

relativt lav dosis på 10 mg/kg bw/dag førte til antiandrogene effekter hos hanrotter.

I det første kombinationsforsøg undersøgte effekten af tre antiandrogener, der alle blokerer androgenreceptoren. De undersøgte stoffer var to pesticider og et lægemiddel, hhv. vinclozolin, procymidon og flutamid. Med hensyn til AGD medførte den samtidige eksponering for de tre antiandrogener en tydelig samspilseffekt, der var mere markant end effekterne af de enkelte stoffer, der ikke førte til signifikante effekter på AGD. Lave doser af de enkelte kemikalier viste kun små effekter på NR, mens en kombination inducerede NR i hanrotter, der nærmede sig hunlige værdier.

Øget forekomst af misdannelser (hypospadi) (56 %) blev observeret efter samtidig eksponering for de tre kemikalier, i forhold til eksponering for de tre kemikalier alene (0 %). Forsøget viste yderligere, at AGD målt dagen efter fødsel var en god tidlig biomarkør for hormonforstyrrende effekt, idet en reduktion på 25 % i AGD sandsynligvis vil resultere i alvorlige misdannelser af kønsorganerne hos ca. 50 % og meget alvorlige misdannelser hos ca. 25 % af de voksne hanrotter. Disse samspilseffekter forudsiges temmelig præcist på baggrund

af viden om stoffernes potens og ved hjælp af konceptet om ”dosis addition”.

Udover undersøgelser af de morfologiske parametre (AGD, NR, misdannelser) blev også dyrenes adfærd undersøgt. Her viste resultaterne, at indlæringen blev nedsat hos to grupper af kombinationseksponerede hanner, når de blev testet i en Morris water maze. Resultaterne fra de andre adfærdstests (inkl. parringsadfærd) var mere kompleks og viste ikke den samme tydelige effekt af eksponeringen.

I det andet kombinationsforsøg undersøgte effekten af fire antiandrogener med forskellig virkningsmekanisme. Her undersøgte to pesticider, et lægemiddel og en plastblødgører, hhv. vinclozolin, prochloraz, finasterid og DEHP. AGD, NR og vægt af reproduktionsorganer hos 16 dage gamle unger blev tydeligt påvirket af blandingen ved en dosis, hvor de enkelte kemikalier udviste ingen eller kun få effekter. De observerede effekter kunne forudsiges lige godt af ”dosis addition” såvel som af ”independent action”. NR var det mest følsomme effektmål, med effekter ved de laveste doser. Ændringer i AGD var næsten lige så følsomme, efterfulgt af vægtreduktioner i prostata og andre reproduktionsorganer.

De observerede resultater for misdannelser oversteg til gengæld klart de ud fra modellerne forudsagte værdier. Dette tyder på, at den samtidige eksponering af DEHP, vinclozolin, prochloraz og finasterid medførte synergistiske effekter med hensyn til misdannelser af ydre kønsorganer (hypospadi). I afhandlingen anvendes betegnelsen ”synergi”, når effekterne overstiger forventningerne, mens ”additivitet” anvendes, når effekterne er lig de forventede. Adfærden var i dette kombinationsforsøg, i modsætning til første kombinationsforsøg, ikke nær så følsom som de morfologiske parametre.

Konklusion og perspektiver

De resultater, der præsenteres i afhandlingen, og som kort er præsenteret ovenfor, tyder på, at udsættelse for flere hormonforstyrrende antiandrogener samtidigt kan medføre alvorlige

effekter ved doser under NOAEL-værdier for enkeltstofferne, men at ”dosis additionsmodellen” i langt de fleste tilfælde kan forudsige disse samspilseffekter.

Disse resultater er meget relevante for den humane risikovurdering, idet en uhindret androgen virkning er afgørende for den mandlige udvikling. Resultaterne viser meget klart, at risikovurdering, baseret på NOAEL-værdier for de enkelte antiandrogener, kan undervurdere risikoen for hypospadi og andre alvorlige forstyrrelser af den seksuelle differentiering.

Generelt var adfærden ikke nær så følsom en parameter som udviklingen af reproduktionssystemet (AGD, NR, misdannelser), men var dog i første kombinationsforsøg ligeså følsomt. Adfærdstestningen kan derfor give nyttige supplerende oplysninger og bidrage til et bredere billede af toksiciteten af antiandrogener, alene eller i blandinger, end undersøgelser, der kun tager udviklingen af reproduktionsorganer i betragtning.

Ph.d. forsvaret blev afholdt den 10. juni 2009 på DTU Fødevareinstituttet. Bedømmelsesudvalget bestod af: Lene Juel Rasmussen, (RUC formand), Karin Sørig Hougaard (NFA) og Thomas Backhaus (Göteborg Universitet). Projektets vejledere var: Ulla Hass (DTU Fødevareinstituttet) og Ole Andersen (RUC).

Studierne, som ligger til grund for afhandlingen, blev støttet af EU (EDEN: Exploring Novel Endpoints, Exposure, Low-dose- and Mixture-Effects in Humans, Aquatic Wildlife and Laboratory Animals (EU project) og af Miljøstyrelsen.

Afhandlingen bygger på følgende artikler:

1. Hass U, Scholze M, Christiansen S, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Metzendorff SB, Kortenkamp A. *Combined exposure to antiandrogens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat*. Environ Health Perspect 2007;15:122-8.

-
2. Metzdorff SB, Dalgaard M, Christiansen S, Axelstad M, Hass U, Kiersgaard MK, Scholze M, Kortenkamp A, Vinggaard AM. *Dysgenesis and histological changes of genitals and perturbations of gene expression in male rats after in utero exposure to antiandrogen mixtures*. J Toxicol Sci 2007;98:87-98).
 3. Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, Boberg J, Kortenkamp A, Hass U. *Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat*. Int J Androl 2008;31:241-8.
 4. Christiansen S, Scholze M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, Kortenkamp A, Hass U. *Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens*. Environ Health Perspect, online July 2009.

Afhandlingen kan fås i PDF format ved at kontakte forfatteren
sochr@food.dtu.dk

Danmark på verdenskortet – i toksikologi

Tilbage i 2006 forelagde professor Herman Autrup, Aarhus Universitet, centerrådet for det daværende ISMF en opfordring fra Phil Wexler, U.S. National Library of Medicine, til at bidrage med et kapitel om Danmark i den 4. udgave af "Information Resources in Toxicology". Som faglig sekretær og webmaster for centrets hjemmeside var det en oplagt opgave for undertegnede.

Dispositionen for kapitlet omfattede beskrivelser af institutioner, relevante publikationer, videnskabelige selskaber m.m. inden for toksikologi, arbejds- og miljømedicin med tilhørende links. Hertil kom et baggrundsafsnit, som efter nogen overvejelse blev til et historisk afsnit.

Heldigvis befandt vi os i 2006 og ikke ti år tidligere. Meget af det ønskede materiale blev fundet via søgninger på Internet. Utroligt hvad der kan findes af informationer ved en målrettet søgning. Herefter blev de relevante

institutioner kontaktet med henblik på evt. supplerende oplysninger, herunder bøger og rapporter på engelsk.

Men nu det historiske afsnit. Her var Internet også en uvurderlig kilde til relevant information. Alligevel var der nogle afsnit, hvor der krævedes mere viden end søgninger på Internet kunne frembringe.

Afsnittet om økotoksikologiens historie i Danmark var således ikke blevet skrevet uden velvillig assistance fra forskningschef i Danmarks Miljøundersøgelser Hans Løkke, der stillede eget notat om emnet til rådighed for mig. Det samme gælder levnedsmiddeltoksikologiens historie, hvor den tidligere chef for det daværende Institut for Toksikologi ved den daværende Levnedsmiddelstyrelse Ib Knudsen i sit bibliotek fandt jubilæumsskriftet, der blev udarbejdet i forbindelse med Institut for Toksikologis 20 års jubilæum i 1988, frem og sendte det til mig. Et kapitel heri handlede om den historiske baggrund helt tilbage til 1701. Endelig bidrog overlæge Peter Jacobsen, Arbejdsmedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, med et afsnit om akutte forgiftninger, herunder Giftinformationscentret og Giftlinien. Uden denne hjælp var det historiske afsnit ikke blevet helt så omfattende som tilfældet blev - og næppe så interessant.

I marts 2007 var kapitlet, herunder et afsnit om regulatorisk toksikologi, færdigt og blev sendt til Phil Wexler. Bogen "Information Resources in Toxicology, 4. th edition (ed. Phil Wexler)" er udkommet i 2009. Link til en beskrivelse af publikationen, se nedenfor *.

I september 2009 blev webportalen World Library of Toxicology, Chemical Safety, and Environmental Health publiceret (WLT). Siden er en global webportal, der indeholder links til styrelser, universiteter, videnskabelige selskaber m.m. af relevans for toksikologi, public health og miljømedicin. Siden blev publiceret i september 2009 og vedligeholdes i et partnerskab mellem Toxipedia, The International Union of Toxicology og U.S. National Library of Medicine.

Indholdet på de enkelte landes sider er skrevet af såkaldte country correspondents. For Danmarks vedkommende er det undertegnede, der er country correspondent. Den danske side indeholder foruden relevante links et afsnit om toksikologiens historie i Danmark. Heldigvis gav forlaget tilladelse til, at teksten i bogen kunne anvendes på hjemmesiden, så indholdet på siden afspejler indholdet i bogen, dog i en kortere version.

WLT indeholder mange andre nyttige oplysninger relateret til de enkelte regioner, herunder TOXLINE referencer.

Der er tale om et imponerende projekt, se det på adressen <http://www.wltox.org/>

Stor tak til alle, der har bidraget hertil.

Hilde Balling

* <http://www.amazon.com/Information-Resources-Toxicology-Fourth-Hakkinen/dp/0123735939>

Set på internet

Rapporter

Antibiotikaresistens

DANMAP 2008, september 2009.

<http://www.danmap.org/>

Eksponering

Dermal absorption af bekæmpelsesmidler - Evaluering af årsager til variation samt forebyggelsesmuligheder. Miljøprojekt, 1306, Miljøstyrelsen 2009.

<http://www.mst.dk/Udgivelser/Publikationer/2009/978-87-7052-978-5.htm>

Identification and handling of uncertainties in dietary exposure assessment.

RIVM rapport 320103004, 2009.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320103004.html>

2-åriges udsættelse for kemiske stoffer. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 103. Miljøstyrelsen, oktober 2009.

<http://www.mst.dk/Udgivelser/Publikationer/2009/978-87-92548-83-2.htm>

Transport af bekæmpelsesmidler over moderkagen, analogier til percutan transport og modellering. Bekæmpelsesmiddelforskning fra Miljøstyrelsen nr.125, 2009.

<http://www.mst.dk/Udgivelser/Publikationer/2009/978-87-92548-00-9.htm>

Ikke-ioniserende stråling

Electromagnetic Field Exposure: Risk Communication in the context of Uncertainty.

JRC/EMF-NET 2009.

<http://web.jrc.ec.europa.eu/emf-net/publications.cfm>

Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 kHz-300 GHz) - Review of the Scientific Evidence and Health Consequences. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, 2009.

<http://www.icnirp.de/PubEMF.htm>

Indeklima

WHO handbook on indoor radon - a public health perspective . World Health Organization 2009.

http://www.who.int/ionizing_radiation/env/radon/en/index1.html

Klimaændringer

Global climate change and health – a new theme for research in environmental health.

Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, 2009.

<http://ki.se/IMM>

Signs of Climate Change in Nordic Nature Temanord2009:551.

<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2009-551>

Luftforurening

Air Pollution and Health: A European and North American Approach, Research report nr. 142, The Health Effects Institute, oktober 2009.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=327>

Bussförarens exponering för avgaser. Karolinska Institutets folkhälsoakademi 2009.

<http://www.folkhalsoguiden.se/Rapport.aspx?id=3479>

Cardiovascular disease as risk factor for air pollution health effects. Validation of a transgenic rodent model for hypertension , RIVM briefrapport 630196001, 2009.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/630196001.html>

Climate and Air Pollution. Temanord 2009:535.

<http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2009-535>

Genotoxicity of 1,3-Butadiene and Its Epoxy Intermediates. Research Report nr. 144, The Health Effects Institute, september 2009.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=324>

Ship emissions and air pollution in Denmark .Environmental Project, 1306, Miljøstyrelsen 2009.

<http://www.mst.dk/Udgivelser/Publications/2009/978-87-92548-77-1.htm>

Nanomaterialer

Exposure to nanomaterials in consumer products. RIVM Briefrapport id: 340370001.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/340370001.html>

Inflammatory effects of nanoparticles in lungs of mice (ph.d.-afhandling) .

Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø 2009.

<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/Udgivelser.aspx?lang=da>

Nanotechnology, Synthetic Biology, & Public Opinion. A Report Of Findings Based On A National Survey Among Adults. The Project on Emerging Nanotechnologies 2009

<http://www.nanotechproject.org/publications/archive/8286/>

Nanotechnology in perspective. Risks to man and the environment. RIVM rapport 601785003, 2009.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601785003.html>

Risikovurdering

Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Report of a WHO/IPCS International Workshop. World Health Organization.

<http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/aggregate/en/index.html>

Risk assessment of the dietary exposure to contaminants and pesticide residues in young children in the Netherlands. RIVM rapport 350070002 2009.

<http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/350070002.html>

Scientific Opinion on Arsenic in Food. EFSA oktober 2009.

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902959840.htm

Støj

Night noise guidelines for Europe WHO-Europe 2009.

http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20090904_12

Andre rapporter

EU-Information nr. 4 – oktober 2009. Forsknings- og Innovationsstyrelsen.

<http://www.fi.dk/publikationer/2009/eu-information-nr-4-oktober-2009/>

Evaluering af forskningsrådssystemet i Danmark, Forsknings- og Innovationsstyrelsen, august 2009.

<http://www.fi.dk/publikationer/2009/evaluering-af-forskningsraadssystemet-i-danmark>

Gaining health. Analysis of policy development in European countries for tackling noncommunicable disease. WHO Europe 2009.

http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20090922_1

Gaining health. The European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. WHO Europe 2009.

http://www.euro.who.int/InformationSources/Publications/Catalogue/20061003_1

GMO - hvad kan vi bruge det til? Fødevareministeriet, september 2009.

http://pdir.fvm.dk/Publikationer_-_fotos.aspx?ID=10672

Health statistics – Atlas on mortality in the European Union. Eurostat 2009.

http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/product_details/publication?p_product_code=KS-30-08-357

Miljørettet helsevern. Folkehelseinstituttet, Norge, september 2009.

www.fhi.no

Søg på ” Rapport 2009:7 Miljørettet helsevern”

Nordic Statistical Yearbook. Nordisk Ministerråd, oktober 2009.
http://www.norden.org/sv/publikationer/publikationer/2009-001?set_language=sv

Nordic Sustainable Development Indicators, Nordisk Ministerråd 2009.
<http://www.norden.org/da/publikationer/publikationer/2009-733>

Quality management of biobanks: GA²LEN handbook for researchers. Global Allergy and Allergy European Network, august 2009.
<http://www.ga2len.net/index.cfm?action=viewPublicPage&pageID=2148>

Occupational Medicine Practice Guidelines: Evaluation and Management of Common Health Problems and Functional Recovery in workers, Third Edition. ACOEM, 2010.
<http://www.acoem.org/publication.aspx?id=52>

Den sunde by.
SIF for By- og Landskabsstyrelsen 2009.
<http://www.si-folkesundhed.dk/Udgivelser/B%C3%B8ger%20og%20rapporter/2009/Den%20sunde%20by.aspx>

Abstracts, proceedings og præsentationer fra konferencer i 2009

29.-30. januar: The Second Copenhagen Workshop on DNA oxidation.
Abstracts.
<http://www.rigshospitalet.dk/menu/AFDELINGER/Diagnostisk+center/Klinisk+Farmakologisk+Laboratorium/DNAox2/Copenhagen2/Presentations/>

10.-12. marts: Climate Change: Global Risks, Challenges & Decisions, København.
Abstracts.
<http://www.iop.org/EJ/volume/1755-1315/6>

25.-27. marts: Harmonising Biobank Research: Maximising Value – Maximising Use, Bruxelles, Belgien.
Conference Report
http://www.phoebe-eu.org/eway/default.aspx?pid=271&trg=Content:_5687&Content:_5687=5717:17383::0:5697:1::0:0

30. marts: Seminar om klimatilpasning, København.
Presentations.
<http://www.klimatilpasning.dk/da-DK/Service/seminar/Sider/Forside.aspx>

6.–7. maj: Bernstein Symposium: Air Toxics: Transcending Boundaries, Ann Arbor, Michigan, USA.
Proceedings.
<http://www.sph.umich.edu/riskcenter/09symposium/agenda.htm>

12.-15. maj: XXIX International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Stockholm, Sverige
Abstracts.
http://www.eapcct.org/publicfile.php?folder=congress&file=Abstracts_Stockholm.pdf

4.-5. juni: First Lorenzo Tomatis Conference on Environment and Cancer, Torino, Italien.
Presentations.
http://www.ecnis.org/index.php?option=com_content&task=view&id=1072&Itemid=83

7.-10. juni: 3rd WHO International Congress on Children's Health and the Environment - From Research and Knowledge to Policy and Action, Busan, Korea.
Conference Report.

<http://www.who.int/ceh/en/>

14.-17. juni: ICCE 2009 - 12th EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment, Stockholm, Sverige.

Abstracts.

<http://www.chemsoc.se/sidor/KK/icce2009abstr.htm>

14.-19. juni: BIOEM 2009 - Joint Meeting of The Bioelectromagnetics Society and the European BioElectromagnetics Association, Davos, Schweiz.

Abstracts.

<http://bioem2009.org/abstract-collection-pdf/>

18. juni: Klimatilpasning af det byggede miljø, Aalborg Universitet København.

Præsentationer.

<http://sbi.dk/arrangementer/tidligere-arrangementer/klimatilpasning-af-det-byggede-miljo>

22.-24. juni: Urban Transport 2009 - Fifteenth International Conference on Urban Transport and the Environment, Bologna, Italien.

Post Conference Report

<http://www.wessex.ac.uk/09-conferences/urban-transport-2009.html>

23.-25. juni: Second International Conference on Energy and Sustainability, Bologna, Italien.

Post Conference Report

<http://www.wessex.ac.uk/09-conferences/energy-and-sustainability-2009.html>

20.-22. juli: Air Pollution 2009 - Seventeenth International Conference on Modelling, Monitoring and Management of Air Pollution, Tallinn, Estland.

Post Conference Report

<http://www.wessex.ac.uk/09-conferences/air-pollution-2009.html>

20.-25. august: 39th Annual EEMS Meeting and 10th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM): The Renaissance of Environmental Mutagenesis, Firenze, Italien. Abstracts.

<http://www.icem2009.org/eems/article?121>

7.-11. september: Benzene 2009 - Health Effects and Mechanisms of Bone Marrow Toxicity Implications for t-AML and the Mode of Action Framework, München, Tyskland.

Abstracts.

<http://www.tum-benzenesymposium.de/>

21.-23. september: Environmental Health Risk 2009 - Fifth International Conference on the Impact of Environmental Factors on Health, New Forest, England.

Post Conference Report

<http://www.wessex.ac.uk/09-conferences/environmental-health-risk-2009.html>

23.-25. september: Disaster Management 2009 - First International Conference on Disaster Management and Human Health Risk: Reducing Risk, Improving Outcomes, New Forest, England.

Post Conference Report

<http://www.wessex.ac.uk/09-conferences/disaster-management-2009.html>

28.-29. September: Sustainable Buildings Workshop, Lyngby.

Presentations.

<http://www.iciee.byg.dtu.dk/>

30. september–3. oktober: Reproductive Health 2009, Los Angeles, Californien, USA.

Presentations.

<http://www.arhp.org/Professional-Education/Annual-Meetings/RH2009/2009-Presentations>

6.-9. oktober: Occupational Exposure to Electromagnetic Fields: Paving the Way for a Future EU Initiative, Umeå, Sverige.

Abstracts and presentations.

<http://www.av.se/inenglish/aboutus/eu/electromagnetic.aspx>

1.-5. november: International Society for Exposure Sciences (ISES) Annual Meeting, Minneapolis, USA.

Abstracts

<http://www.ises09.org/?394b67c0>

Nyhedsbreve

nanoRisk. Newsletter, Nanowerk,

<http://www.nanorisk.org/>

World Library of Toxicology newsletter

<http://toxipedia.org/display/wlt/subscribe>

Hjemmesider

Federal Institute for Risk Assessment, DE.

<http://www.bfr.bund.de/cd/572>

65.000 grunde til bedre kemi

<http://netdoktor.dk/65000.htm>

Center for Risk Communication Research, University of Maryland.

<http://www.comm.riskcenter.umd.edu/>

Toxic Substances Portal. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

<http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp>

World Library of Toxicology

<http://toxipedia.org/display/wlt/Welcome;jsessionid=34A2B7EC8AAE670F09B83C817B2CC51E>

Kalender 2010

Der kan limes til møder og konferencer via adressen:

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html>

Januar

27.-29. januar: International Conference on Energy, Environment and Health – Optimisation of Future Energy Systems, København.

29.-30. januar: Knud Lind Larsen Symposium 2010 Visions in chemistry, København

Februar

1.-3. februar: 5th International Conference on Children's Health, Environment and Safety, Bangalore, Indien.

Marts

1.-5. marts: The First International Conference on Environmental Pollution, Restoration, and Management, Improving Environmental Quality in Developing Countries, Ho Chi Minh City, Vietnam.

2.-5. marts: Nordic Environmental Chemistry Conference, Svalbard, Norge.

10.-14. marts: 4th Environmental Physics Conference, Hurgada, Egypten.

16.-19. marts: 2010 State of the Arctic Conference, Miami, Florida.

22.-24. marts: NIVA: Symposium on Recognition, prevention and control of work-related cardiovascular disorders, Espoo, Finland.

22.-24. marts: 20th CRC On-Road Vehicle Emissions Workshop, San Diego, Californien, USA.

22.-26. marts: Air Pollution and Health: Bridging the Gap from Sources to Health Outcomes, San Diego, Californien, USA.

23.-25. marts: International symposium of disturbances of cerebral function induced by food and water contaminants. Valencia, Spanien.

29.-31. marts: Carcinogens, Mutagens, Reproductive Toxicants: the Politics of Limit Values and Low Doses in the twentieth and twenty-first centuries, Strasbourg, Frankrig.

April

14.-16. april: The Sustainable City 2010, La Coruña, Spanien.

20.-21. april; International Symposium of Reproductive Hazards in the Workplace and Environment, Taipei, Taiwan.

26.-30. april: Keystone Symposium: Developmental Origins and Epigenesis in Human Health and Disease, Singapore.

Maj

2.-4. maj: International Symposium on Waterborne Pathogens, Manhattan Beach, Kalifornien.

3.-5. maj: 3rd International Conference on Environmental Economics and Investment Assessment, Cypern.

4.-6. maj: Environmental Toxicology 2010, Cypern.

5.-7. maj: Urban Transport 2010, Cypern.

6.-8. maj: The Power of Programming - Developmental Origins of Health and Disease, München, Tyskland.

11.-14. maj: XXX International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Bordeaux, Frankrig.

30. maj-2. juni: The sixth International PCB Workshop: Persistent pollutants require persistent solutions, Visby, Sverige.

30. maj – 4. juni: Gordon Research Conference: Environmental Endocrine Disruptors, Les Diablerets, Schweiz.

Juni

2.-4. juni: Nanotoxicology 2010, Edinburgh, Skotland.

8.-11. juni: 2nd ASM Conference on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Foodborne Pathogens, Toronto, Canada.

8.-11. juni: NIVA: Nordic occupational cancer studies, Porvoo, Finland.

9.-11. juni: Water Pollution 2010, Bucharest, Rumænien.

20.-23. juni: Urban Environmental Pollution Overcoming Obstacles to Sustainability and Quality of Life, Boston, USA.

20.-24. juni: 8th European Pesticide Residue Workshop, Strasbourg, Frankrig.

21.-23. juni: Air Pollution 2010, Kos, Grækenland.

21.-23. juni: The International Conference on Environmental Pollution and Public Health, Chengdu, Kina.

27. juni: International Workshop on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), Beijing, Kina.

27. juni-2. juli: International Conference and Workshops: Environmental Quality and Human Health, Galway, Irland.

28. juni-1. juli: International Conference: Workplace Aerosols, Karlsruhe, Tyskland.

Juli

Juli: Nanomaterials and Worker Health: Occupational Health Surveillance, Exposure Registries, and Epidemiological Research, Colorado.

8.-10. juli: Climate Change. The Second International Conference on Climate Change: Impacts and Responses, Brisbane, Australien.

17.-23. juli: XVIth World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, København.

18.-23. juli: XXIV International Conference on Organometallic Chemistry, Taipei, Taiwan

19.-23. juli: IUTOX 2010 - XII International Congress of Toxicology, Barcelona, Spanien.

August

22.- 27. august: 14th International Congress of Immunology "Defeating Infection, Autoimmunity, Allergy and Cancer", Kobe, Japan.

24.-27. august: 25th International Conference on Polyphenols, Montpellier, Frankrig.

28. august - 1. september: ISES/ISEE 2010: Technology, Environmental Sustainability and Health, Seoul, Sydkorea.

29. august - 3. september: International Aerosol Conference, Helsinki, Finland.

September

4.-8. september: International Society for the Study of Xenobiotics. 9th International ISSX Meeting, Istanbul, Tyrkiet.

5.-10. september: IFEH 11th World Congress on Environmental Health: Global Health Protection From Sea to Sky, Vancouver, Canada.

6.-8. september: ISBM 2010: The Eight International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health, Espoo, Finland.

6.-8. september: NIVA: Biomonitoring in occupational health practise, Espoo, Finland.

13.-15. september: Risk Analysis 2010, Algarve, Portugal.

15.-18. september: 10th Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Strasbourg, Frankrig.

26.-29. september: International Conference on Nutrigenomics – Gene Diet Interaction for the Personalized Health and Disease Prevention.

og

10th International Conference on Mechanisms of Antimutagens and Anticarcinogens, Guarujá, Brasilien.

Oktober

5.-9. oktober: 36th International Symposium on Environmental Analytical Chemistry, Rom, Italien.

November

November: NIVA: Nordic Tour 2010: Health effects and risks of nanoparticles.

8.-10. november: The World Mycotoxin Forum - the sixth conference, Noordwijkerhout, Holland.

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, hib@sst.dk

Index 2009

Nr. 1, april 2009:

Balling H. Fedmeepidemien – også et miljø-medicinsk problem.

Suadcani P. ABO fænotyper og prædiktorer for lungecancermortalitet – Copenhagen Male Study, side 3-5.

Vogel U, Christensen J, Wallin H, Friis S, Nexø BA, Raaschou-Nielsen O, Overvad K, Tjønneland A. Gen-miljøinteraktioner, der modificerer risikoen for lungekræft, side 6-13.

Ebbehøj N, Hein H-O, Suadcani P, Gyntelberg F, Organiske opløsningsmidler, rygning og kronisk bronkitis. Et epidemiologisk studie blandt 3.387 mænd i Copenhagen Male Study, side 14-19.

Boberg J, Axelstad M, Nellemann C. Review og dyrestudium: Kan hormonforstyrrende kemikalier øge risikoen for fedme ? side 20-28.

Nielsen PJ. Nyt center for hormonforstyrrende stoffer, side 29-30.

Trobos M. Transmission of sulphonamide resistance genes in Escherichia coli from animals to humans and its consequences on human health, side 31-32.

Nr. 2, september 2009:

Balling H. I dette nummer

Schüz J, Waldemar G, Olsen JH, Johansen C. Risiko for sygdomme i centralnervesystemet blandt brugere af mobiltelefoner – en dansk kohorteundersøgelse, side 3-9.

Folkmann JK, Risom L, Jacobsen NR, Wallin H, Loft S, Møller P. Oksidativt beskadiget DNA i rotter eksponeret oralt med C60-fullerener og kulstof-nanorør, side 10-16.

Hansen ÅM, Garde AH, Hansen J. Skifteholdsarbejde, søvnighed og 6-sulfatocymelatonin, side 17-22.

Lund SP. Miljøbetinget høreskade: Synergistisk interaktion ved samtidig udsættelse for toluen og støj er særlig farlig i forbindelse med impulsholdig støj, side 23-28.

Abstracts fra udvalgets årsmøde maj 2009:

Loft S, Tabte leveår. Hvad er miljøets rolle ?, side 29.

Gunnarsen L, Sigsgaard T. Allergi – en udfordring for indeklimaforskning, side 30-31.

Raaschou-Nielsen O. Miljøet og kræft, side 31-32.

Jensen TK. Miljø og reproduktionsforstyrrelser, side 32.

Nellemann C, Christiansen S, Boberg J, Hass U. Kombinationseffekter af kemiske stoffer, side 32-33.

Vogel U, Gen-miljøinteraktion, side 32.

Bonefeld-Jørgensen E. CNS og miljø: spiller miljøet en rolle for ADHD/Autisme, side 33-34.

Bonefeld-Jørgensen E. Epigenetik og miljø, side 34.

Knudsen LE, Nielsen JB. Forbedrede undersøgelsesmetoder – hvad er der behov for ?, side 35-36.

Løkke H. Integration af miljø og sundhed: Udvikling af nye metoder i EU-projektet NoMiracle, side 36-37.

Eriksen KT. PFOA/PFOS i blodet og kræftisiko i den danske befolkning, side 38.

Jensen KA, Nanopartikulære materialer – guldæg med sundhedsfare ?, side 38-40.

Larsen PB. Nanomaterialer – en regulatorisk udfordring. Nationale og internationale initiativer på området, side 40-44.

Folkmann JK, Risom L, Jacobsen NR, Wallin H, Loft S, Møller P. Oksidativ skade på DNA i lever og lunger i rotter efter oral eksponering for C60-fullerener og singlewall carbon nanotubes, side 44-45.

Supplement nr. 1, oktober 2009: Temanummer om biomonitoring

Balling H. Traditionen fortsætter

Grandjean P, Biomarkører, side 3.

Knudsen LE, Vedel L, Hansen ÅM. Biomarkører for tidlige effekter – status og fremtid for anvendelse i kliniske og epidemiologiske sammenhænge, side 5-11.

Hansen ÅM, Knudsen L.E, Biologiske målinger og arbejdsmiljø, side 12-17.

Hedegaard RV, Granby K, Fromberg A, Cederberg TL, Frandsen HF, Duedahl-Olesen L, Petersen JH, Jakobsen J, Larsen EH. Biomonitoring og fødevarer, side 18-32.

Vorkamp K, Frederiksen M, Thomsen M, Lassen P. Overvågning af miljøet i relation til menneskers eksponering, side 33-48.

Olsen J. Reproduktionsforstyrrelse og perfluorinerede kemikalier, side 49-50.

Sonne C, Dietz R. Forurening i Arktis. Monitorering af niveauer og effekter i arktiske rovdyr, side 51-56.

Bonefeld-Jørgensen E. Biomonitoring i Grønland. Humane biomarkører – eksponering og effekter, side 57-68.

Jensen TK, Grandjean P, Andersen HR, Nielsen F, Eriksen L, Curtis T. KRAM-undersøgelsen, side 69-71.

Pedersen M. Biomonitoring af gravide, side 72-74.

Andersen LB. Sundhedseffekter af fysisk aktivitet hos børn: Hvilke tiltag kan foreslås ?, side 75-80.

Avlund K, Bruunsgaard H, Christensen U, Fiehn N-E, Hansen ÅM, Holm-Pedersen P, Jepsen E, Molbo D, Mortensen EL, Osler M, Lund R. CAMP-Copenhagen Agin and Midlife Biobank. Perspektiver for fremtidig forskning, side 81-88.

Knudsen LE Dansk Deltagelse i COPHES og DEMOCOPHES, side 89-90.

Nr. 3, december 2009

Balling H. Kombinationseffekter

Toft G, Bonde JP. Human reproduktion og eksponering for organoklorforbindelser i Grønland og 3 europæiske lande – resultater fra Inuendo studiet, side 3-13.

Ethelberg S. Opklaring af fødevarebårne udbrud, side 14-18.

Bredsdorff L, Obel T, Dethlefsen C, Schmidt EB. Rasmussen SE, Tjønneland A, Overvad K. Polyphenoler fra frugt og grønt og forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom, side 19-23.

Christiansen S. Effects of combined exposure to anti-androgens on development and sexual dimorphic behaviour in rats – et ph.d. project, side 24-27.

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76
fax 72 22 74 11
e-mail hib@sst.dk

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!